

других формах доброкачественных и злокачественных поражений данного органа у больных, вошедших в исследование, *BRAF*-мутации не установлены.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что мутации в гене *BRAF* происходят только при злокачественных новообразованиях щитовидной железы, при доброкачественных опухолях данные мутации не встречаются. Среди всех форм РЩЖ мутации в гене *BRAF* наблюдались только при папиллярных карциномах.

Наличие мутации в гене *BRAF* можно использовать в качестве диагностического критерия РЩЖ, в частности его папиллярной формы. Выявление мутации в гене *BRAF* можно использовать при дифференциальной диагностике опухолей щитовидной железы и в качестве диагностического маркера при папиллярном раке.

И.П. Бобров, Т.М. Черданцева, В.В. Климачев, В.М. Брюханов, А.Ф. Лазарев, А.М. Авдалян

ЭКСПРЕССИЯ АРГЕНТОФИЛЬНЫХ БЕЛКОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ОБЛАСТЬЮ ЯДРЫШКОВОГО ОРГАНИЗАТОРА (AGNOR) ПРИ РАКЕ ПОЧКИ

ГБОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет" Минздрава России, Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 656049, г. Барнаул, Россия

Аргентофильные белки С23 и В23 (нуклеолин и нуклеофозмин), ассоциированные с областью ядрышкового организатора, ответственны за активизацию и контроль транскрипции рибосомных генов в клетке. Отличительным свойством этих белков является их способность выявляться нитратом серебра и поэтому количественные параметры аргентофилии ядрышка могут отражать пролиферативный потенциал клетки. В последние годы также показано, что белок С23 в опухолевых клетках взаимодействует с молекулами адгезии, что приводит к ослаблению межклеточных связей, кроме того нуклеолин может усиливать экспрессию матриксной металлопротеиназы-9, что в целом способствует росту миграционной активности опухолевых клеток, их инвазии и метастазированию (Райхлин Н.Т. и соавт., 2010).

Цель исследования — изучить активность AgNOR при почечно-клеточном раке (ПКР), выявить взаимосвязи с наиболее важными клинико-морфологическими факторами прогноза и послеоперационной выживаемостью больных.

Материал и методы. Изучен операционный материал от 82 больных ПКР. Средний возраст пациентов составил $57,4 \pm 1,1$ года. Мужчин было 42 (51,2%), женщин — 40 (48,8%). Для определения активности ядрышковых организаторов гистологические срезы окрашивали нитратом серебра по двухступенчатому методу Y. Daskal и соавт. (1980) в нашей модификации (Бобров И.П. и соавт., 2010). В каждом случае подсчитывали среднее число гранул серебра (AgNORs) на 1 ядро в 25–30 клетках. Степень ядерной атипии клеток опухоли определяли по S. Fuhrman и соавт. (1982). Статистическая обработка материала проводилась с помощью статистического пакета Statistica 6.0. Построение кривых выживаемости

проводили по методу Каплана – Мейера, достоверность различий показателей выживаемости оценивали с помощью log-rank-теста.

Результаты и обсуждение. Разброс значений AgNORs среди всех больных составил от 1,9 до 34,5, среднее значение числа AgNORs на 1 ядро опухолевой клетки составило $8,7 \pm 0,8$ и медиана 5. При сопоставлении с важными клинико-анатомическими прогностическими параметрами ПКР были получены следующие корреляции количества AgNORs на 1 ядро: со степенью анаплазии (G) опухоли ($r = 0,69$; $p = 0,0001$); размером опухолевого узла ($r = 0,60$; $p = 0,0001$); наличием метастазов ($r = 0,68$; $p = 0,0001$) и стадией по TNM ($r = 0,69$; $p = 0,0001$). При анализе активности AgNORs в зависимости от стадии заболевания по TNM получены следующие результаты: у пациентов с I клинической стадией среднее значение AgNORs составило $4,8 \pm 0,4$; во II стадии число AgNORs возрастало до $8,2 \pm 2,8$ ($p = 0,04$); в III стадии количество AgNORs увеличивалось до $12,5 \pm 1,9$ ($p = 0,36$) и в IV стадии оно равнялось $17,3 \pm 1,7$ ($p = 0,05$). Таким образом, в III и IV стадиях отмечали достоверное увеличение AgNORs по сравнению с I стадией, а в IV стадии число AgNORs значимо возрастало по сравнению с III стадией патологического процесса. При размере опухолевого узла < 7 см число AgNORs равнялось $5,3 \pm 0,6$, а при размере ≥ 7 см количество AgNORs в опухоли достоверно увеличивалось до $13,5 \pm 1,4$ ($p = 0,0000001$). В опухолях больных без регионарных и отдаленных метастазов содержание AgNORs составило $5,1 \pm 0,4$, а при наличии метастазов оно достоверно возрастало до $17,1 \pm 1,2$ ($p = 0,0000001$). При анализе активности AgNORs в зависимости от стадии заболевания по TNM получены следующие результаты: у пациентов с I стадией среднее значение AgNORs составило $4,8 \pm 0,4$; во II стадии число AgNORs возрастало до $8,2 \pm 2,8$ ($p = 0,04$); в III стадии количество AgNORs увеличивалось до $12,5 \pm 1,9$ ($p = 0,36$) и в IV стадии оно равнялось $17,3 \pm 1,7$ ($p = 0,05$). Таким образом, в III и IV стадиях отмечали достоверное увеличение AgNORs по сравнению с I стадией, а в IV стадии число AgNORs значимо возрастало по сравнению с III стадией патологического процесса.

Нами проанализированы отдаленные результаты хирургического лечения у пациентов в зависимости от числа AgNORs в клетках опухоли. Поскольку при исследовании активности AgNORs медиана числа AgNORs в опухолевых клетках составила 5 AgNORs на 1 ядро, данное значение нами было взято за «критическую прогностическую точку», позволяющую разделить больных на 2 группы. В зависимости от числа AgNORs 1-ю группу составили опухоли с малым числом AgNORs на 1 ядро (< 5 AgNORs); 2-ю группу — опухоли с большим числом AgNORs на 1 ядро (≥ 5 AgNORs). В 1-й группе через год были живы 100% больных, через 2 года — 100% больных, через 3 года — 97,8%, через 4 года — 97,8%, через 5 лет — 97,8%. Во 2-й группе через год были живы 92,3% пациентов, через 2 года — 92,3%, через 3 года — 79,5%, через 4 года — 59%, через 5 лет — 56,4%.

При анализе выживаемости по методу Каплана – Мейера обнаружено, что если число AgNORs в ядрышках клеток опухоли было < 5 , то кумулятивная доля выживших к 1800-му дню составила 0,96, а когда число AgNORs было ≥ 5 , то кумулятивная доля выживших к 1800-му дню была равна 0,45. При проверке достоверности кривых выживания с помощью логарифмического рангового критерия было показано, что данные достоверны (log-rank-test; $p = 0,0002$).

Заключение. Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что число AgNORs в опухолевых клетках было взаимосвязано с рядом важных прогностических клинико-анатомических факторов ПКР и поэтому данный параметр может быть использован в качестве дополнительного фактора прогноза. Увеличение количества AgNORs в клетках опухоли можно рассматривать в качестве критерия вероятного возникновения метастазов опухоли. Выявлена взаимосвязь экспрессии AgNORs с 5-летней послеоперационной выживаемостью больных.

А.К. Бурцев, Е.А. Степанов, Е.Л. Мальчугина, С.А. Агафонкин

ПРИМЕНЕНИЕ МАММОСЦИНТИГРАФИИ ПО МЕТОДУ BSGI В ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

БУ Чувашской Республики «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздравсоцразвития Чувашии, г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

В июне 2012 г. в БУ «РКОД» введена в эксплуатацию портативная мобильная гамма-камера Dilon 6800 для проведения сцинтиграфии молочных желез по методу BSGI (Breast Specific Gamma Imaging — специализированная гамма-визуализация для маммологии). Сцинтиграфия молочных желез проводилась с применением компактного детектора размером 15×20×10 см и коллиматором LEHR (low energy high resolution — низкой энергии высокого разрешения). Принципиальным отличием от традиционной маммосцинтиграфии является возможность непосредственного прилегания детектора к молочной железе, что обеспечивает быструю и точную визуализацию различных патологических изменений. В работе использовались укладки в прямой и боковой проекциях, аналогичные применяемым при классической рентгеновской маммографии. У женщин с молочными железами большого объема применялась тройная проекция — сначала сканировались наружные отделы каждой железы по отдельности, а затем синхронно медиальные отделы. Для проведения данного обследования применялся радиофармпрепарат ^{99m}Tc-МИБИ с активностью от 370 до 700 МБк. Затраты времени на выполнение исследования в одной проекции составляли от 7 до 10 мин.

Нами проведены 52 исследования 51 женщине в возрасте от 37 до 83 лет с непальпируемыми новообразованиями молочной железы, обнаруженными при УЗИ и/или маммографии. Исследования проводились с 3-го по 12-й день менструального цикла либо в период менопаузы.

Результаты исследований по изменению накопления радиофармпрепарата распределены по 5 основным группам, соотношенных с 5 категориями международной классификации Bi-rads. Наиболее оптимальным, на наш взгляд, является следующее деление на группы: 1-я группа (Bi-rads 1) — равномерное, диффузное, слабо интенсивное накопление радиофармпрепарата; 2-я группа (Bi-rads 2) — симметричное, неравномерное, слабо и умеренноинтенсивное накопление, а также участки гипопфиксации радиофармпрепарата; 3-я группа (Bi-rads

3) — неопределенное накопление, как правило, асимметричное, неравномерное, умеренно и высокоинтенсивное; 4-я группа (Bi-rads 4) — очаговое накопление радиофармпрепарата низкой или умеренной интенсивности; 5-я группа (Bi-rads 5) — очаговое накопление радиофармпрепарата высокой или крайне высокой интенсивности. Минимальные размеры выявленного очага составили 5—6 мм. Категории Bi-rads 1 соответствовали изменениям молочных желез у 18 (35,3%) пациенток; Bi-rads 2 — у 2 (3,9%); Bi-rads 3 — у 10 (19,6%); Bi-rads 4 — у 9 (17,6%) и Bi-rads 5 — у 12 (23,5%) больных. Определение пациенток в группу Bi-rads 1—3 позволило отказаться от оперативного лечения и оставить их под динамическим наблюдением, существенной динамики за период наблюдения (от 1 до 6 мес) не отмечено. Пациенткам с изменениями в молочных железах, соответствующим критериям Bi-rads 4—5 были выполнены секторальные резекции, при которых у 7 больных был выявлен рак молочной железы (1 пациентка из 4-й группы и 6 пациенток из 5-й группы), у 14 больных доброкачественные новообразования.

Таким образом, BSGI-маммосцинтиграфия является перспективным и высокоинформативным методом молекулярной визуализации при дооперационном обследовании пациенток с подозрением на злокачественное новообразование молочной железы. Использование в работе критериев Bi-rads способствует объективизации полученных при маммосцинтиграфии данных и определению дальнейшей тактики ведения пациенток.

А.В. Виноградов

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ДЕТЕКЦИИ МУТАЦИЙ ГЕНОВ *CDKN2A/ARF, FLT3, KIT, NPM1, NRAS,* *TET2, TP53, WT1* ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ

ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия

В настоящее время активно разрабатывается генетическая прогностическая стратификация острых миелоидных лейкозов (ОМЛ). Установлено, что ОМЛ представляют собой генетически гетерогенную группу заболеваний, молекулярные механизмы онкогенеза при которых отличаются многошаговостью и варьируют в широких пределах.

Цель исследования — разработать диагностическую тест-систему для детекции мутаций генов *CDKN2A/ARF, FLT3, KIT, NPM1, NRAS, TET2, TP53, WT1* методом прямого автоматического секвенирования.

Материал и методы. Исследованы пробы периферической крови и костного мозга 119 больных ОМЛ. В исследуемой группе всем пациентам проведено цитогенетическое и/или молекулярно-генетическое (полимеразная цепная реакция — ПЦР) исследование. Выделение тотальной РНК из опухолевых клеток проводили методом сорбции на силикагелевом носителе с последующим проведением реакции обратной транскрипции для получения кДНК. Участки экзонов исследуемых генов клонировали методом ПЦР с последующим секвенированием на автоматическом генетическом анализаторе ABI Prism 310 (Applied Biosystems, США)