

- логического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН. 2002; 2: 31–6.
23. Герштейн Е.С., Короткова Е.А., Пророков В.В., Кушлинский Н.Е. Матриксные металлопротеиназы 2, 3, 13 и их тканевой ингибитор 2-го типа в опухолях и плазме крови больных раком толстой кишки. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008; 145 (3): 337–41.
 24. Герштейн Е.С., Короткова Е.А., Щербаков А.М., Пророков В.В., Головкин Д.А., Кушлинский Н.Е. Матриксные металлопротеиназы 7 и 9 и их тканевые ингибиторы 1-го и 4-го типа в опухолях и плазме крови больных раком толстой кишки. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007; 143 (3): 438–41.
 25. Короткова Е.А., Герштейн Е.С., Пророков В.В., Кушлинский Н.Е. Тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа (ТИМП-1) при раке толстой кишки: взаимосвязь с клинико-морфологическими факторами. Вопросы онкологии. 2009; 55 (2): 171–6.
 26. Короткова Е.А., Герштейн Е.С., Пророков В.В., Кушлинский Н.Е. Клинические перспективы исследования матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов у больных раком толстой кишки. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2012; 10: 41–6.
 27. Verspaget H.W., Sier C.F., Ganesh S., Griffioen G., Lamers C.B. Prognostic value of plasminogen activators and their inhibitors in colorectal cancer. Eur. J. Cancer. 1995; 31A (7-8): 1105–9.

Поступила 01.07.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.3-006-092:611.43]-091.8

В.В. Делекторская, Н.А. Козлов, Г.Ю. Чемерис

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГАСТРОЭНТЕРОПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, 115478, Москва

Нейроэндокринные новообразования пищеварительной системы (НЭН ПС) являются необычными и редкими эпителиальными опухолями, для которых диагностика степени злокачественности и оценка прогноза на основе анализа только гистологической структуры представляет значительные сложности для морфолога. В настоящем исследовании проведены ретроспективный анализ особенностей пролиферативной активности клеток (ядерного антигена Ki-67) первичных и метастатических НЭН ПС у 137 больных, а также оценка экспрессии кератина-19 (CK19) и рецепторов прогестерона (PR) в НЭН поджелудочной железы (ПЖ) у 57 пациентов. Показано, что индекс Ki-67 в 19 (27,1%) метастатических НЭН ПС возрастал в 1,5–4,5 раза по сравнению с первичной опухолью, что привело к росту степени злокачественности в 6 (21,4%) случаях НЭО G1 и 4 (7%) случаях НЭО G2. Панкреатические НЭО G2 с индексом Ki-67 >5% чаще имели отдаленные метастазы ($p=0,007$) и сниженную выживаемость ($p=0,03$). Ухудшение выживаемости также было отмечено для больных с желудочно-кишечными НЭО G2 с индексом Ki-67 > 15% ($p=0,005$). На основании анализа иммуноморфологических особенностей и пролиферативной активности была выделена редкая группа опухолей – НЭО G3, с менее благоприятным прогнозом по сравнению с НЭО G2. Экспрессия CK19 в НЭО ПЖ была связана с повышенной пролиферативной активностью клеток опухоли ($p=0,04$) и неблагоприятным исходом заболевания ($p=0,003$). В свою очередь экспрессия PR коррелировала с низким индексом Ki-67 ($p=0,006$), отсутствием метастазов ($p=0,004$) и благоприятным исходом ($p=0,000$). Таким образом, изученные маркеры являются важными параметрами морфологической диагностики НЭН ПС, позволяющими более точно оценить степень злокачественности, прогноз и особенности лечения заболевания.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль; желудочно-кишечный тракт; поджелудочная железа; пролиферативная активность; степень злокачественности; прогноз

Нейроэндокринные новообразования (НЭН) пищеварительной системы (ПС) являются гетерогенной группой эпителиальных опухолей с переменными биологическими характеристиками и клиническим течением. В последние годы значительно увеличилась частота выявления данных новообразований и на сегодняшний день по распространенности среди опухолей пищеварительной системы они занимают второе место, уступая лишь колоректальному раку [1].

В ходе многочисленных исследований было показано, что НЭН ПС отличаются высокой гетерогенностью клеточного состава и метастатического потенциала. Важным прогностическим параметром, обязательным для современной морфологической диагностики НЭН ПС, является оценка дифференцировки и степени злокачественности, позволяющая различить относительно медленно протекающие высокодифференцированные

нейроэндокринные опухоли (НЭО) и агрессивный низкодифференцированный нейроэндокринный рак (НЭР). Согласно классификации ВОЗ 2010 г., на основании определения митотического и пролиферативного (Ki-67) индексов различают три степени злокачественности НЭН (grade 1, 2, 3), что является ключевым моментом для оценки биологического поведения опухоли и выбора варианта адъювантной химиотерапии [2].

В связи с тем что более 60% больных НЭО имеют метастазы на момент постановки диагноза, большое значение для оптимизации лечения имеет определение индекса Ki-67 не только в первичной опухоли, но и во вторичных очагах роста [3].

С другой стороны, около трети пациентов с высокодифференцированными НЭО на момент постановки диагноза имеют локализованное заболевание, что поднимает вопрос о необходимости прогностической стратификации этой группы больных в зависимости от степени риска развития метастазов. Однако в связи с недостаточным количеством данных ни один из прогностических маркеров до сих пор не вошел в рутинную панель иммуногистохимического (ИГХ) исследования НЭО.

Цель настоящего исследования – оценка клинической значимости особенностей экспрессии маркеров в

Для корреспонденции:

Делекторская Вера Владимировна, д-р мед. наук, зав. лаб. иммунохимии и электронной микроскопии
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 24
E-mail: delektorskaya@yandex.ru

высоко- и низкодифференцированных НЭН ПС, а также анализ гетерогенности пролиферативной активности клеток первичных и метастатических опухолей.

Материалы и методы. В исследование включены клинические данные и материал биопсий 137 больных НЭН ПС, прошедших хирургическое лечение в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за период с 1994 по 2011 г.

Возраст больных варьировал от 13 до 79 лет (средний 52,5 года); соотношение мужчин и женщин составило 0,71 (57 мужчин и 80 женщин). Первичные опухоли локализовались в поджелудочной железе – ПЖ (71), подвздошной кишке (20), желудке (20), толстой кишке (16), двенадцатиперстной кишке (7), аппендиксе (2) и пищеводе (1). Размеры первичных очагов НЭН составляли 0,1–16 см (средний 5,1 см). На момент постановки диагноза у 48 (35%) больных заболевание было локализованным, у 66 (48,1%) больных выявлены регионарные метастазы и у 67 (48,2%) – отдаленные. У 44 (32,1%) больных обнаружено сочетание регионарных и отдаленных метастазов. Длительность послеоперационного наблюдения варьировала от 2 мес до 26 лет (медиана 33 мес). За период наблюдения у 5 (3,6%) пациентов развились местные рецидивы, у 19 (13,8%) больных – метастазы через 2–90 мес (в среднем 31 мес), от прогрессирования заболевания умерли 24 (17,5%) пациентов. Медиана общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости составила 33 и 23 мес соответственно.

ИГХ-исследование выполнено на серийных парафиновых срезах с использованием антител к Ki-67 (MIB-1, “Dako”), хромогранину А (LK2H10, “DBS”), синаптофизину (Synp88, “Biogenex”), CK18 (DC10, “Dako”), p53 (DO-7, “Dako”), TTF-1 (BGX397A, “Biogenex”), CDX-2 (CDX2-88, “Biogenex”), виллину (CWWB1, “SantaCruz”), CK19 (RCK108, “Dako”), PR (636, “Dako”) с применением системы детекции Super Sensitive™ Polymer-HRP (“BioGenex”). Ядра были докрашены гематоксилином Майера.

Индекс Ki-67 выражался как процент окрашенных ядер опухолевых клеток в зонах максимальной экспрессии при учете 2000 клеток опухоли.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ SPSS 17.0 for Windows и Microsoft Office Access 2007. Достоверность различий частот признаков определяли с использованием метода χ-квадрата (различия считались достоверными при $p < 0,05$). Анализ выживаемости проводили методом Каплана–Майера. Достоверность различий с учетом изучаемых параметров оценивали с помощью log-rank теста.

Результаты и обсуждение. Анализ гистологического строения опухолей показал, что первичные НЭН ПС были представлены в 129 наблюдениях высокодифференцированными НЭО и в 8 случаях НЭР крупноклеточным (4) и мелкоклеточным (4) типами. Основные клинико-морфологические параметры НЭН ПС приведены в таблице.

Анализ экспрессии маркеров эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировки показал, что все первичные и метастатические НЭН ПС диффузно и интенсивно экспрессировали CK18, синаптофизин и хромогранин А в 95–100% клеток. Все случаи НЭР демонстрировали менее выраженную экспрессию нейроэндокринных маркеров. Кроме того, изучение экспрессии дифференциально-диагностических маркеров в НЭР ПС позволило выявить TTF-1 в первичном очаге мелкоклеточного рака прямой кишки и его метастазе в головном

мозге (1/4, 25%), а CDX-2 и виллин – в первичных и метастатических очагах крупноклеточного рака желудка и ободочной кишки (2/4, 50% и 3/4, 75% соответственно).

Анализ пролиферативной активности НЭО показал, что 28 (22%) опухолей имели низкую степень злокачественности, G1 (Ki-67: 1–2%), 86 (67%) – умеренную, G2 (Ki-67: 3–20%), 23 (11%) – высокую, G3 (Ki-67: 23–80%).

Средние значения индекса Ki-67 в группах НЭО без метастазов, метастатических НЭО и их метастазов в печени составили 7,3, 12,7 и 14,6% соответственно. В 19 (27,1%) из 70 исследованных отдаленных метастазов было отмечено увеличение уровня пролиферативной активности клеток метастазов в 1,5–4,5 раза по сравнению с первичной опухолью.

В группе НЭО G1 средние значения Ki-67 для НЭО G1 без метастазов, НЭО G1 с метастазами и их отдаленными метастазами составили 1,8, 1,5 и 4,5% соответственно. Рост индекса Ki-67 в синхронных и/или метастатических метастазах в печени наблюдали в 6 из 28 случаев НЭО G1 (21,4%). При этом увеличение индекса Ki-67 во вторичных очагах опухолевого роста достигало 3–15%, что соответствовало градации G2.

В группе НЭО G2 средние значения индекса Ki-67 для опухолей без метастазов, с метастазами и в соответствующих отдаленных метастазах составили 8,3, 10 и 13,3%

Клинико-морфологические параметры НЭН ПС

Степень злокачественности, абс.%	Размеры (средние, интервал), см	Местная инвазия, %	Регионарные метастазы, %	Отдаленные метастазы, %	Сосудистая инвазия, %
<i>Пищевод (n=1)</i>					
G3 (1/100%)	2	0	0	0	100
<i>Желудок (n=20)</i>					
G1 (6/30%)	1 (0,3–2,5)	17	17	0	33,3
G2 (10/50%)	6 (0,1–12)	50	50	0	80
G3 (4/20%)	8,8 (2,5–16)	75	25	0	25
<i>Двенадцатиперстная кишка (n=7)</i>					
G1 (1/14%)	4	100	100	0	100
G2 (6/86%)	4,8 (1,2–14)	50	33	50	50
<i>Тонкая кишка (n=20)</i>					
G1 (3/15%)	2,1 (2–2,5)	33	67	100	66,6
G2 (15/75%)	2,1 (0,7–5)	67	73	93	73,3
G3 (2/10%)	10 (8–12)	50	50	50	100
<i>Аппендикс (n=2)</i>					
G1 (1/50%)	3	100	0	0	100
G2 (1/50%)	2,5	100	100	100	100
<i>Толстая кишка (n=16)</i>					
G1 (3/19%)	2,5 (2–3)	0	100	100	100
G2 (5/31%)	3,9 (2,5–5,5)	60	80	60	100
G3 (8/50%)	4,3 (2–9)	63	75	50	100
<i>Поджелудочная железа (n=71)</i>					
G1 (14/19,7%)	5,8 (1,2–13)	57	35	38	57,1
G2 (49/69%)	5,1 (1–14)	63	35	45	77,5
G3 (8/11,3%)	12,5 (2–16)	75	75	87,5	87,5

соответственно. В 4 (7%) метастатических НЭО G2 уровень Ki-67 возрос с 6–18% до 23–27%, что соответствовало градации G3. Кроме того, в 15 первичных НЭО индекс Ki-67 достигал значений, равных 23–35%. Эти случаи были выделены в отдельную группу высокодифференцированных опухолей высокой степени злокачественности – НЭО G3, сопровождавшихся развитием отдаленных метастазов в 100% случаев. Средние значения индекса Ki-67 в группе НЭО G3 с метастазами и в отдаленных метастазах составили 27,3 и 26,3% соответственно.

С целью исключения гиподиагностики НЭР все случаи НЭО G3 были окрашены антителами к белку p53 как суррогатному маркеру мутации гена TP53. Слабую и очаговую ядерную экспрессию p53 наблюдали в 4 первичных НЭО G3 и ее отсутствие – во всех метастатических очагах.

В группе НЭР индекс Ki-67 варьировал в пределах 40–70 и 60–90% для крупноклеточного и мелкоклеточного типов соответственно. Все опухоли в данной группе демонстрировали интенсивную ядерную экспрессию белка p53 в 60–100% клеток.

При изучении связи пролиферативной активности НЭН ПС с клинико-морфологическими параметрами и прогнозом заболевания показано, что индекс Ki-67 > 5% в НЭО ПЖ коррелирует с увеличением размеров опухоли ($p=0,014$), наличием отдаленных метастазов ($p=0,007$), и ухудшением ОВ и БРВ ($p=0,03$). При этом пороговые значения Ki-67, равные 10 и 15%, не были достоверно ассоциированы с выживаемостью ($p=0,07$ и $0,19$ соответственно).

В группе НЭО G2 тубулярных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) наименее благоприятно протекают опухоли с уровнем Ki-67 > 15%, демонстрируя достоверное ухудшение 5-летней ОВ по сравнению с НЭО G2, имеющими уровень Ki-67 ≤ 15% ($p=0,005$).

Прогноз НЭО G3 характеризовался снижением 3- и 5-летней ОВ и БРВ по сравнению с аналогичными показателями для НЭО G1-G2, однако достоверные различия были получены только для НЭО желудка ($p=0,003$) и НЭО ПЖ ($p=0,01$).

Анализ особенностей экспрессии СК19 в НЭО ПЖ позволил выявить позитивную иммунореактивность в 23 (40,3%) опухолях. Среднее значение индекса Ki-67 для СК19-негативных НЭО составило 6,9%. Экспрессия СК19 демонстрировала положительную корреляцию с индексом Ki-67 ($p=0,044$), степенью злокачественности опухоли ($p=0,0051$) и кумулятивным показателем неблагоприятного исхода ($p=0,003$).

При изучении особенностей экспрессии PR в НЭО ПЖ положительная реакция была выявлена в 12 (21%) случаях. Среднее значение индекса Ki-67 для PR-позитивных НЭО ПЖ составило 4,6%. Экспрессия PR достоверно коррелировала с низким индексом Ki-67 ($p=0,006$), отсутствием регионарных ($p=0,008$) и отдаленных ($p=0,004$) метастазов, а также с благоприятным исходом заболевания ($p=0$).

Оценка 5-летней ОВ и БРВ в группах больных с различным статусом СК19 и PR в НЭО ПЖ не показала достоверных различий.

Результаты и обсуждение. НЭН ПС образуют группу сложных и необычных опухолей, морфологическая диагностика которых на основании оценки только гистологической структуры не способна дать информацию о биологических и прогностических особенностях заболевания. В связи с этим большое значение имеет оценка ряда иммуногистохимических и молекулярных параметров НЭН.

В результате проведенного исследования показана высокая диагностическая ценность анализа экспрессии эпителиальных и нейроэндокринных маркеров как в первичных, так и в метастатических НЭН ПС. При этом наибольшие трудности возникают при исследовании случаев НЭР, которые могут быть лишены большей части дифференцировочных антигенов [4]. Показаны возможность экспрессии TTF-1 в мелкоклеточном раке внелегочной локализации и отсутствие маркера во всех случаях крупноклеточного рака, что имеет большое значение для дифференциальной диагностики [5, 6]. Кроме того, при крупноклеточном НЭР чаще, чем при мелкоклеточном варианте наблюдали экспрессию маркеров кишечной дифференцировки (CDX-2 и виллина).

Известно, что одним из наиболее важных прогностических параметров при лечении больных НЭН ПС является степень злокачественности опухоли, определяемая на основе оценки индекса пролиферации опухолевых клеток [7, 8].

Результаты проведенного исследования согласуются с данными ряда работ [9, 10] и показывают, что индекс пролиферативной активности во вторичных очагах НЭО способен значительно меняться по сравнению с первичной опухолью. Так, рост индекса Ki-67 и изменение степени злокачественности наблюдали в группе НЭО G1 (G2) в 21,4%, а в группе НЭО G2 в 7% метастатических очагов.

Кроме того, выделена группа НЭО G3, которая является малоизученным вариантом нейроэндокринных новообразований. К ней были отнесены случаи высокодифференцированных НЭО в соответствии с высокой фракцией пролиферации (> 20%), независимо от гистологической структуры новообразования.

В литературе имеются только единичные описания панкреатических НЭО данного типа [11]. L.H. Tang и соавт. отметили, что медиана выживаемости больных НЭО G3 занимала промежуточное положение между НЭО G2 и НЭР. Аналогичные результаты были получены в нашем исследовании при анализе выживаемости больных НЭО желудка ($p=0,003$) и НЭО ПЖ ($p=0,01$).

Результаты исследования позволили выявить взаимосвязь между увеличением индекса Ki-67 и размерами опухоли ($p=0,014$), наличием отдаленных метастазов ($p=0,007$) и TNM-стадией заболевания ($p=0$). Показано, что пороговое значение Ki-67, разделяющее опухоли с благоприятным и неблагоприятным течением, для панкреатических НЭО G2 составило > 5% ($p=0,03$), а для НЭО G2 тубулярного ЖКТ равнялось 15% ($p=0,005$), что согласуется с результатами ряда исследований [2, 12].

Многочисленные исследования показали, что для НЭО ПЖ наиболее перспективными маркерами, экспрессия которых коррелирует с прогнозом, являются цитокератин-19 (СК19) и рецепторы прогестерона (PR) [13–15]. Проведенное нами исследование позволило выявить достоверную корреляцию экспрессии СК19 в опухоли с пролиферативным индексом ($p=0,044$) и неблагоприятным исходом заболевания ($p=0,003$), а экспрессии PR, напротив, с низким индексом ($p=0,006$), отсутствием регионарных ($p=0,008$) и отдаленных ($p=0,004$) метастазов, а также благоприятным исходом заболевания ($p=0$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что определение пролиферативной активности в каждом очаге опухолевого роста имеет принципиальное значение в диагностике заболевания. Увеличение уровня Ki-67 в метастазах следует расценивать как неблагопри-

ятный прогностический фактор и учитывать при оценке степени злокачественности новообразования. Кроме того, СК19 и PR могут быть отнесены к числу потенциальных ИГХ-маркеров, особенности экспрессии которых дают дополнительную информацию о характере течения НЭО поджелудочной железы. Своевременное выявление роста пролиферативной активности в метастатических очагах опухоли, а также особенностей экспрессии ряда ИГХ маркеров дает возможность оптимизировать схему химиотерапии и изменить тактику ведения больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Modlin I.M., Oberg K., Churg D.C. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008; 9 (1): 61–72.
2. Vilar E., Salazar R., Pérez-García J. et al. Chemotherapy and role of the proliferation marker Ki-67 in digestive neuroendocrine tumors. *Endocr. Relat. Cancer.* 2007; 14 (2): 221–32.
3. Modlin I.M., Gustafsson B.I., Moss S.F. et al. Chromogranin A—biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17 (9): 2427–43.
4. Nilsson O., Van Cutsem E., Delle Fave G. et al. Poorly differentiated carcinomas of the foregut (gastric, duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology.* 2006; 84 (3): 212–5.
5. Ordonez N.G. Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in distinguishing small cell lung carcinomas from other small cell carcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24 (9): 1217–23.
6. La Rosa S., Marando A., Furlan D. et al. Colorectal poorly differentiated neuroendocrine carcinomas and mixed adenoneuroendocrine carcinomas: insights into the diagnostic immunophenotype, assessment of methylation profile, and search for prognostic markers. *Am. J. Surg. Pathol.* 2012; 36 (4): 601–11.
7. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H. et al. (Eds.): WHO Classification of tumors of the digestive system, IARC: Lyon. 2010; 417.
8. Lowe K., Khithani A., Liu E. et al. Ki-67 labeling: a more sensitive indicator of malignant phenotype than mitotic count or tumor size? *J. Surg. Oncol.* 2012; 106 (6): 724–7.
9. Lindholm E.B., Lyons J. 3rd, Anthony C.T. et al. Do primary neuroendocrine tumors and metastasis have the same characteristics? *J. Surg. Res.* 2012; 174 (2): 200–6.
10. Dhall D., Mertens R., Breesee C. et al. Ki-67 proliferative index predicts progression-free survival of patients with well-differentiated ileal neuroendocrine tumors. *Hum. Pathol.* 2012; 43 (4): 489–95.
11. Tang L.H., Song L., Shia J. et al. Grade progression of well differentiated neuroendocrine tumors of the enteropancreatic system is distinct from poorly differentiated high grade neuroendocrine carcinomas. *Mod. Pathol.* 2010; 23: 133A.
12. Bettini R., Boninsegna L., Mantovani W. et al. Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Ann. Oncol.* 2008; 19 (5): 903–8.
13. Schmitt A.M., Anlauf M., Rousson V. et al. WHO 2004 criteria and CK19 are reliable prognostic markers in pancreatic endocrine tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; 31 (11): 1677–82.
14. Deshpande V., Fernandez-del Castillo C., Muzikansky A. et al. Cytokeratin 19 is a powerful predictor of survival in pancreatic endocrine tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28 (9): 1145–53.
15. Arnason T., Sapp H.L., Barnes P.J. et al. Immunohistochemical expression & prognostic value of ER, PR, her2/neu in pancreatic & small intestinal neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2011; 93: 249–58.

Поступила 01.07.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616-006-092:612.015

Ф.В. Доненко¹, А.О. Кабиева², Т. Эфферт³

СЫВОРОТОЧНЫЕ ОПУХОЛЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ – НЕОБХОДИМОЕ УСЛОВИЕ РОСТА ОПУХОЛИ В ОРГАНИЗМЕ

¹ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, 115478, Москва, Россия; ²РГП на ПХВ Казахский НИИ онкологии и радиологии Минздрава Республики Казахстан, Алматы; ³отделение фармацевтической биологии, Институт фармации и биохимии, Университет г. Майнц, Германия

В реальность опухолеспецифических сывороточных факторов мы начинаем верить, когда наблюдаем за развитием рецидивов и метастазов опухоли после удаления первичного опухолевого узла. Кажется невероятным, что фактор, способный специфически ускорять деление миллионов опухолевых клеток, нельзя не то что померить количественно, но даже зарегистрировать его наличие в сыворотке крови. В эксперименте на животных удалось показать, что, изменяя состав белков сыворотки крови, можно изменять процент митозов в клетках опухоли от 0 до 80 и даже вызывать регрессию уже развившейся опухоли. Если взять клетки у такой медленно растущей опухоли (митотический индекс 5%) и инокулировать их интактным мышам, то эти животные погибнут в те же сроки, что и мыши, получившие стандартный штамм (митотический индекс 16%). Следовательно, ингибирование роста опухоли у экспериментальных животных связано не со свойствами опухолевых клеток, а с изменением состава белков их сыворотки крови. Получены данные, что опухолеспецифические белки являются антипротеазами (серпинами) и именно они защищают опухолевые клетки от катепсинов иммунокомпетентных клеток. Поэтому специфическая антипротеазная-протеазная активность сыворотки крови является необходимым условием роста опухоли в организме. Утверждается, что опухолеспецифические сывороточные факторы не являются сывороточными факторами организма. Утверждается, что сывороточные факторы количественно регулируют рост органов и тканей организма, а также развитие хронических и паразитарных инфекций. Так, например, после косметологических операций – удаление подкожной жировой клетчатки (липосакции); развивается состояние липоматоза. При липоматозе жировики растут в трахее, пищеводе, под капсулой почки и т.д. Таким образом специфические для жировой ткани сывороточные факторы (после удаления ткани) начинают восстанавливать тканевое равновесие, придавая нормальным клеткам жировой ткани некоторые свойства злокачественности (рецидивирование, метастазирование). Следовательно, при наличии специфических серпинов нормальные ткани могут приобретать свойства злокачественности, а при отсутствии специфических серпинов злокачественные клетки теряют способность развиваться в организме.

Ключевые слова: белки сыворотки крови; опухолевый рост; регенерация тканей; серпины