

REFERENCES

1. Axel E. M., Davydov M. I. Cancerous neoplasms diseases of urinary and reproductive men organs in Russia 2008. JOURNAL of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. 2010; 21 (attachment N 1): 1—160 (in Russian).
2. Alexeev B. Y., Nyshko K. M. Recommendations of European urological association on diagnostic and treatment of prostate cancer. Oncourology journal 2007; 4 : 41—44 (in Russian).
3. Davydov M. I. Latent prostate cancer- In a book: "Oncology, urology: from the scientific researches to clinical practice (Modern opportunities of diagnostic and treatment of prostate, urinary bladder and kidneys tumors). M.; 2004: 1—60 (in Russian).
4. Kaprin A. D., Naygovzina N. B., Ivanov S. A. et al. Economical effectiveness of prostate cancer screening. Oncourology journal. 2007; 4: 36—40 (in Russian).
5. Loran O. B. Prostate cancer modern view on the problem. In "Materials of XI conference urologist of Russia. M.; 2007; 5—13 (in Russian).
6. Plekhanov A. Y., Zhivov A. V., Veliev E. I. et al. Opportunities of new diagnostic indices usage in prostate cancer elimination. Oncourology journal. 2007; 3: 46—51 (in Russian).
7. Pushkar D. Y., Govorov A. V. Prostate transrectal biopsy sequelae. Urology journal 2005; 2: 40—2 (in Russian).
8. Tevryukova N. S., Bogatyrev V. N. Significance of laser DNA-ductal cytometry in a differential cytological diagnosis and prostate cancer prognosis. Materials of VII conference of CIS oncologists and radiologists — Astana, 2012; 331—2 (in Russian).
9. Andriole G. L., Grawford E. D., Grubb R. L. et al. Mortality results from a randomized prostate — cancer screening trial. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (13): 1310—9.
10. Schroder F. H., Hugosson J., Roobol M. et al. Screening and prostate — cancer mortality in a randomized European study. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (13): 1320—8.
11. Petrova A. S., Polonskaya N. Y., Bogatyrev V. N. Cytological researches in clinical laboratory diagnostic. Edited by Menshikov V. V. M.: Labinform. 1999; 2: 148—9 (in Russian).
12. Velikanov K. A., Malyshevich A. B., Fix A. F. About a diagnostic and treatment of prostate cancer. Urology and nefrology. 1974; 3: 53—5 (in Russian).
13. John N. L. Trends in Prostate Cancer Research. Nova Publishers. 2005: 211—5.
14. Jacobs E. J., Rodriguez C., Bain E. B. Cholesterol-lowering drugs and advanced prostate cancer incidence in large U.S. cohort. Cancer Epidemiology Biomarkers Prev. 2007; 16: 2213.
15. Bradford T. J., Tomlins S. A., Wang X. et al. Molecular markers of prostate cancer. Urol Oncol. 2006; 24: 538—51.
16. Joniau S., Abrahamsson P. A., Bellmunt J. et al. Current vaccination strategies for prostate cancer. Eur. Urol. 2012; 61 (2): 290—306.
17. Haggarth L., Auer G., Busch C. et al. The significance of tumor heterogeneity for prediction of DNA ploidy of prostate cancer. The Prostate. 2005; 39 (5): 387.
18. Rode M., Flezar M. S., Kogoj-Rode M. et al. "Image cytometric evaluation of nuclear texture features and DNA content of the reticular form of oral lichen planus". Anal. Quant. Cytol. Histol. 2006; 28 (5): 262—8.
19. Lorenzato M., Rey D., Durlach A. et al. DNA image cytometry on biopsies help the detection of localized Gleason 3+3 prostate cancer. J. Urol. 2004; 172: 1311—3.
20. Locket K. L. DNA damage levels in prostate cancer cases and controls Carcinogenesis. Cancer. 2006; 27: 1187—93.
21. Mora L. B., Moscinski L. C., Diaz J. L. et al. Stage B prostate cancer: Correlation of DNA ploidy analysis with histological and clinical parameters. Cancer Control. 1999; 6: 587—91.
22. Sengupta S., Cheville J. C., Lohse C. M. et al. Conventional assessment of needle biopsy specimens is more useful than digital image analysis of proliferation and DNA ploidy in prediction of positive surgical margins at radical prostatectomy. J. Urol. 2006; 68 (1): 94—8.
23. Robinson K., Creed J., Reguly B. et al. Accurate prediction of repeat prostate biopsy outcomes by a mitochondrial DNA deletion assay. Prostate Cancer Prostat. Dis. 2010; 13 (2): 31—126.
24. Bogatyrev V. N. Usage of numeral diagnostic methods (computer morphometria and flow cytometry in clinical cytology. Clinical laboratory analytics/edited by Menshikov V. V. M.: Labinform; 1999; 2: 176—7 (in Russian).
25. Reynolds M. A., Kastury K., Groskopf J. et al. Molecular markers for prostate cancer. Cancer Lett. 2007; 249: 5—13.
26. Albertsen P. C. A challenge to contemporary management of prostate cancer. Nat. Clin. Pract. Urol. 2009; 6 (1): 12—3.

Поступила 07.12.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.61-006.04-091.8-037

И. П. Бобров¹, Т. М. Черданцева¹, В. М. Брюханов¹, В. В. Климачев¹, А. М. Авдалиян², А. Ю. Долгатов¹, А. В. Казарцев

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА АРГИРОФИЛЬНЫХ БЕЛКОВ ОБЛАСТИ ЯДРЫШКОВОГО ОРГАНИЗАТОРА (AgNOR) ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ

¹ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, 656038, Барнаул; ²Алтайский филиал ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, 656049, Барнаул

В работе исследовано прогностическое значение количественной оценки аргирофильных белков области ядрышковых организаторов (AgNOR) опухолевых клеток при почечно-клеточном раке. Материалом для исследования послужил операционный материал 82 больных раком почки. Средний возраст пациентов составил 57,4±1,1 года. Мужчин было 37 (45,1%), женщин — 45 (54,9%). Выявлены корреляционные взаимосвязи AgNORs-клеток опухоли с клинической стадией ($r = 0,71$; $p = 0,0001$), размером опухолевого узла ($r = 0,60$; $p = 0,0001$), наличием регионарных и дистантных метастазов ($r = 0,68$; $p = 0,0001$), градацией опухоли по Fuhrman ($r = 0,66$; $p = 0,0001$) и послеоперационной выживаемостью больных ($r = -0,61$; $p = 0,0001$). Не было обнаружено взаимосвязи AgNORs с полом ($r = 0,006$; $p = 0,56$), возрастом ($r = 0,09$; $p = 0,45$) больных и гистологическим вариантом опухоли ($r = 0,19$; $p = 0,09$). Подсчет AgNORs в клетках опухоли можно рассматривать в качестве критерия вероятного возникновения метастазов. Высокий уровень AgNORs в клетках опухоли — неблагоприятный фактор в предсказании выживаемости больных.

Ключевые слова: рак почки, AgNORs, прогноз.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ARGYROPHILIC PROTEINS OF NUCLEOLAR ORGANIZERS REGIONS (AGNOR) QUANTIFICATION IN RENAL CELL CARCINOMA

I.P. Bobrov¹, T.M. Cherdantseva¹, V.M. Bryukhanov¹, V.V. Klimachev¹, A.M. Avdalyan², A.Yu. Dolgatov¹, A.V. Kazartsev¹

¹The Altay state of medical university, 656038, Barnaul, Russian Federation; ²Altay branch of N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, 656049, Barnaul, Russian Federation

The Study has investigated the prognostic significance of argyrophilic protein quantification in nucleolar organizer region (AgNOR) of renal tumor cell during renal-cell carcinoma. Surgical specimens of 82 patients with renal cell carcinoma were material for the investigation. The mean age was $57,4 \pm 1,1$ years. There were 37 males (45.1%) and 45 women (54.9%). Correlation relationship was revealed between AgNORs tumor cells and clinical stage ($r = 0,71$; $p = 0,0001$), the size of the tumor node ($r = 0,60$; $p = 0,0001$), the presence of regional and distant metastases ($r = 0,68$; $p = 0,0001$), tumor grading Fuhrman ($r = 0,66$; $p = 0,0001$) and postoperative survival in patients ($r = -0,61$; $p = 0,0001$). There was no relationship of AgNORs with sex ($r = 0,006$; $p = 0,56$), age ($r = 0,09$; $p = 0,45$) and patients with histological types of tumors ($r = 0,19$; $p = 0,09$). Counting of AgNORs in tumor cells can be considered as a criterion of possible metastases. High levels of AgNORs in tumor cells - an unfavorable factor in predicting survival.

Key words: kidney cancer, AgNORs, forecast.

Интерес к изучению биомолекулярных маркеров и в том числе к активности белков, ассоциированных с областью ядрышкового организатора (AgNOR), при злокачественных новообразованиях различных локализаций, в том числе почечно-клеточном раке (ПКР), сохраняется на протяжении последних десятилетий [1—8].

В последние годы были получены неоспоримые данные, которые предполагают активную роль биогенеза рибосом в возникновении и прогрессии рака. Как известно, ядрышко — это органоид ядра клетки, где происходит биогенез рибосом. Показано, что в ядрышке находится ряд белков, которые регулируют работу генов, ответственных за продукцию рибосом, наиболее значимые из них это нуклеолин, нуклеофозмин, фактор транскрипции (UBF) и РНК-полимераза I. Отличительной особенностью этих белков является их аргентофилия при окраске ядрышка нитратом серебра, что позволяет опосредованно оценить активность рибосомальных генов опухолевой клетки [9].

В литературе есть небольшое количество работ, посвященных изучению прогностического значения исследования AgNORs при ПКР. В ряде работ авторы обнаружили взаимосвязь между числом AgNOR и степенью анаплазии клеток [10, 11]. В. Delahunt и соавт. [12] показали, что среднее число AgNORs в клетках опухоли не было взаимосвязано со стадией заболевания. Аналогичные результаты получили и другие авторы [13]. Однако С. Nagai и соавт. [14] выявили такую взаимосвязь. N. Yamamoto N. [15] обнаружил, что число AgNORs было наиболее высоким в саркоматоидном типе ПКР. Другие авторы не обнаружили корреляции AgNORs с гистологическим типом опухоли [16]. Имеется небольшое количество работ, посвященных изучению AgNORs в первичных опухолях при возникновении метастазов. По данным Y. Yasunaga и соавт. [17], число AgNORs возрастало в метастазирующих опухолях. Имеются исследования, в которых была найдена корреляция AgNORs с размером опухолевого узла. По данным К. Abe и соавт. [18], высокие значения AgNORs были главным образом обнаружены в опухолях крупных размеров. В ряде работ была выявлена взаимосвязь между AgNORs в клетках ПКР и послеоперационным выживанием больным [19, 20].

Таким образом, работы, посвященные прогностическому значению AgNORs при ПКР, немногочисленны и

несколько противоречивы, и поэтому данный биомолекулярный маркер нуждается у дальнейшем изучении.

Целью работы стало исследование активности аргирофильных белков, ассоциированных с областью ядрышкового организатора при ПКР, поиск взаимосвязей с важными клинико-анатомическими факторами прогноза и послеоперационной выживаемостью больных.

Материал и методы

Изучен операционный материал 82 больных ПКР. Средний возраст пациентов составил $57,4 \pm 1,1$ года. Мужчин было 37 (45,1%), женщин — 45 (54,9%). Во всех наблюдениях ПКР был классифицирован в соответствии с классификацией ВОЗ 2004 г. [21]. По гистологическому строению опухоли были представлены следующим образом: светлоклеточный рак — 54; зернистоклеточный рак — 7; папиллярный рак — 12; хромобластный рак — 4; веретенноклеточный (саркоматоидный) рак — 1. Также нами было включено в исследование 3 наблюдения нейроэндокринного рака.

Степень распространенности опухолевого процесса оценивалась в соответствии с TNM-классификацией злокачественных опухолей (TNM Classification of Malignant Tumors, edited by Sobin L.H., 2002) [22]. Среди наших больных I стадии (T1N0M0) соответствовали 47 (57,3%) наблюдений; II стадии (T2N0M0) — 4 (4,9%) наблюдения; III стадии (T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) — 15 (18,3%) и IV стадии (T4N0M0, T4N1M0, TлюбаяN2M1, TлюбаяNлюбаяM1) — 16 (19,5%). Степень злокачественности оценивали по S. Fuhrman и соавт. [23]. Изученный материал включал 28 (34,1%) опухолей степени анаплазии G1, 16 (19,5%) опухолей степени анаплазии G2, 9 (11%) степени анаплазии G3 и 29 (35,4%) степени G4.

Карцином с регионарными и отдаленными метастазами было 25 (30,5%), опухолей без метастазов — 57 (69,5%).

Средний размер опухолевого узла составил $6,4 \pm 0,4$ см.

Материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине на протяжении 12—24 ч. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином и на кислые мукополисахариды коллоидным железом по Гале. Нейроэндокринный фенотип карцином выявляли иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител к хромогранину А и синаптофизину. Аргирофильные белки, ассоциированные с областью ядрышкового организатора, выявляли по двухступенчатому методу Y. Daskal и соавт. [24] в нашей модификации [25].

Для корреспонденции: *Бобров Игорь Петрович* — канд. мед. наук, ассистент каф. патологической анатомии; 656038, Барнаул, пр. Ленина, 40; e-mail: ig.bobrov2010@yandex.ru

Таблица 1

Корреляционные взаимосвязи активности AgNORs с клинико-морфологическими параметрами ПКР

Клинико-морфологический параметр	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность (p)
Клиническая стадия	0,71	0,0001
Размер опухоли	0,60	0,0001
Наличие регионарных и дистантных метастазов	0,79	0,0001
Степень анаплазии опухоли	0,66	0,0001
Гистологический вариант опухоли	0,19	—
Послеоперационная выживаемость	-0,61	0,0001
Пол пациентов	0,06	—
Возраст пациентов	0,09	—

Сведения о выживаемости больных получали по данным регистра злокачественных заболеваний и амбулаторных карт (за 2007—2012 гг.).

Статистическую обработку материала проводили при помощи статистического пакета Statistica 6.0. При нормальном распределении данных при проверке статистических гипотез применяли методы параметрической статистики (*t*-test Стьюдента), а если полученные данные не соответствовали критериям нормального распределения (критерий Шапиро—Уилка $W = 0,89$; $p < 0,01$), то применяли тест Колмогорова—Смирнова или *U*-тест Манна—Уитни. Данные считали достоверными при $p < 0,05$. Построение кривых выживаемости проводили по методу Kaplan—Meier, достоверность различий показателей выживаемости оценивали с помощью log-rank-теста.

Результаты и обсуждение

При окрашивании ядер опухолевых клеток ПКР нитратом серебра ядра клеток характеризовались желтоватой окраской, на фоне которой хорошо выявлялись коричневые ядрышки, в каждом ядрышке, как правило, были видны темно-коричневые или черные гранулы AgNORs округлой или овальной формы. Среди всех исследованных больных вне зависимости от пола, возраста, варианта ПКР и других показателей разброс значений средних значений AgNORs на 1 ядро колебался от 1,9 до 34,5. Среднее значение AgNORs для всей группы составило $8,7 \pm 0,8$. Низкие значения AgNORs (< 5) были обнаружены в 41 (50%) опухоли, высокие (≥ 5) — в 41 (50%).

Сопоставление среднего числа AgNORs на 1 ядро в опухоли с прогностическими клинико-анатомическими факторами ПКР позволило выявить некоторые корреляционные взаимосвязи.

Корреляционный анализ выявил взаимосвязи AgNORs с клинической стадией заболевания ($r = 0,71$; $p = 0,0001$), размером опухолевого узла ($r = 0,60$; $p = 0,0001$), наличием регионарных и дистантных метастазов ($r = 0,79$; $p = 0,0001$), степенью анаплазии опухоли по Fuhrman ($r = 0,66$; $p = 0,0001$) и послеоперационной выживаемостью больных ($r = -0,61$; $p = 0,0001$). Не было обнаружено взаимосвязей с полом ($r = 0,06$; $p = 0,56$), возрастом ($r = 0,09$; $r = 0,45$) больных и гистологическим вариантом опухоли ($r = 0,19$; $p = 0,09$) (табл. 1).

Среднее значение AgNORs в опухолях у мужчин составило $8,3 \pm 1,1$, у женщин — $9,3 \pm 1,1$ ($p = 0,56$).

В зависимости от возраста средние показатели AgNORs составили: у больных в возрасте от 30 до 39 лет

Таблица 2

Содержание AgNORs в клетках опухоли в зависимости от клинико-морфологических параметров ПКР

Клинико-морфологический параметр	Число AgNORs	Достоверность (p)
Мужчины	$8,3 \pm 1,1$	
Женщины	$9,3 \pm 1,1$	—
Возраст, годы:		
30—39	$3,2 \pm 0,2$	
40—49	$8,4 \pm 2,6$	—
50—59	$10,2 \pm 1,3$	—
60—69	$8,5 \pm 1,4$	—
70—79	$9,9 \pm 2,3$	—
Стадия TNM:		
I стадия	$4,8 \pm 0,4$	
II стадия	$8,2 \pm 2,8$	0,04
III стадия	$12,5 \pm 1,9$	—
IV стадия	$17,3 \pm 1,7$	0,05
Гистологический вариант опухоли:		
нейроэндокринный	$3,35 \pm 0,8$	
хромофобный	$3,5 \pm 0,8$	—
папиллярный	$6,0 \pm 1,0$	—
светлоклеточный	$9,0 \pm 1$	—0
зернистоклеточный	$15,5 \pm 2,4$	0,03
веретенноклеточный	22,2	—
Градация по Fuhrman:		
GI	$3,7 \pm 0,3$	
GII	$6,7 \pm 1,4$	0,008
GIII	$11,3 \pm 2,1$	—
GIV1	$4,4 \pm 1,4$	—
Размер опухолевого узла:		
$< 7,0$ см	$5,3 \pm 0,6$	
$\geq 7,0$ см	$13,5 \pm 1,4$	0,0000001
Метастазы:		
N0	$5,1 \pm 0,4$	
N+	$17,1 \pm 1,2$	0,0000001

$3,2 \pm 0,2$; от 40 до 49 лет $8,4 \pm 2,6$; от 50 до 59 лет $10,2 \pm 1,3$; от 60 до 69 лет $8,5 \pm 1,4$ и от 70 до 79 лет $9,9 \pm 2,3$. Таким образом, самые высокие показатели AgNORs наблюдали в возрастной группе больных от 50 до 59 лет, а самые низкие — в группе от 30 до 39 лет.

При анализе значений AgNORs в зависимости от стадии заболевания по TNM получены следующие результаты: у пациентов в I клинической стадии 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.

В зависимости от гистологического строения ПКР наименьшие средние значения AgNORs были обнаруже-

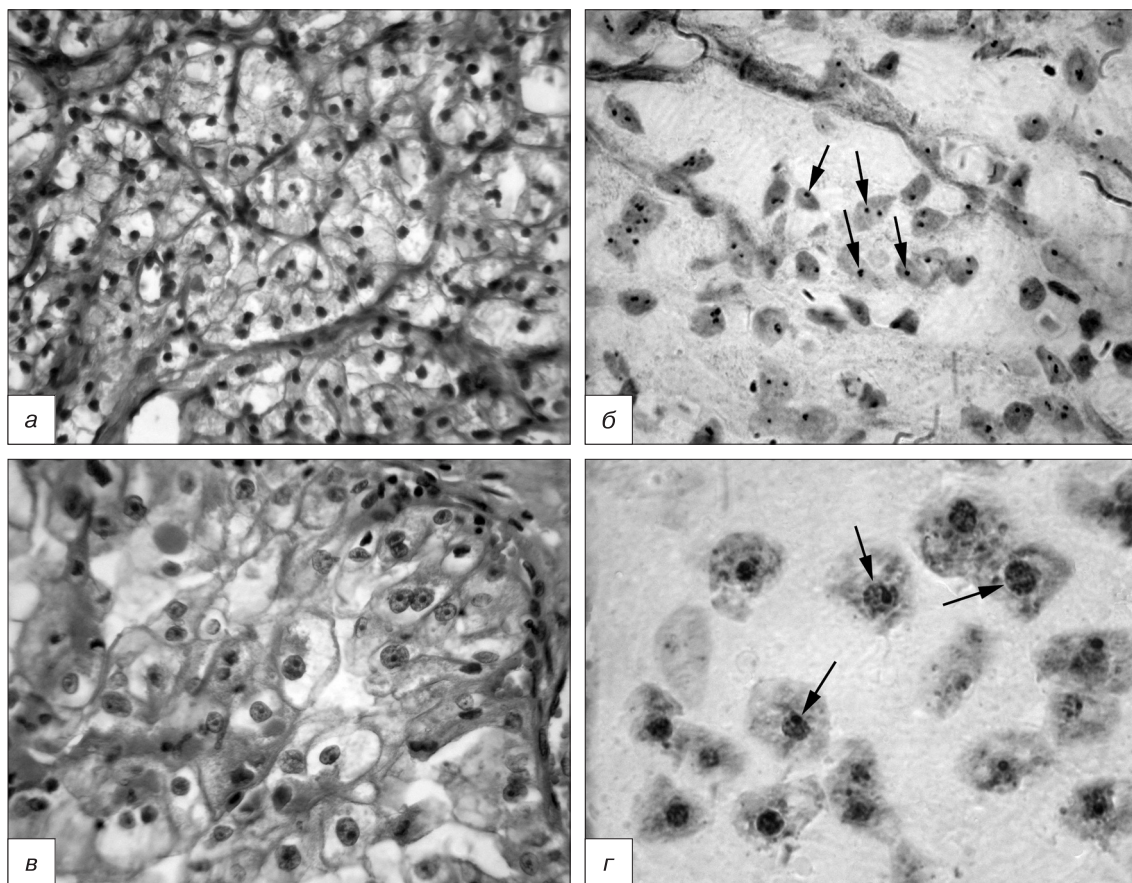


Рис. 1. Активность AgNORs опухоли в зависимости от наличия или отсутствия метастазов.

а, б — степень ядерной атипии GI по Fuhrman и малое число гранул AgNORs (показаны стрелками) в неметастазирующей опухоли; в, г — степень ядерной атипии GIII по Fuhrman и большое число гранул AgNORs (показаны стрелками) в ядрышках клеток опухоли с наличием метастазов.

а и в — окраска гематоксилином и эозином, × 400; б и г — окраска нитратом серебра на AgNOR, × 1000.

ны в нейроэндокринном раке ($3,35 \pm 0,8$) и хромофобной карциноме ($3,5 \pm 0,8$). Промежуточное положение занимали папиллярный ($6,0 \pm 1,0$) и светло-клеточный ($9,0 \pm 1,0$) варианты рака. Наибольшие показатели AgNORs отмечали при зернисто-клеточном ($15,5 \pm 2,4$) и веретенклеточном ($22,2$) вариантах ПКР.

При сопоставлении градации ядерной атипии по Fuhrman с числом AgNORs получены следующие результаты: при GI число AgNORs составило $3,7 \pm 0,3$, при GII возрастало до $6,7 \pm 1,4$ ($p = 0,008$), при GIII составило

$11,3 \pm 2,1$ ($p = 0,07$) и при GIV было $14,4 \pm 1,4$ ($p = 0,28$). Таким образом, обнаружены тенденция к возрастанию числа AgNORs при увеличении степени анаплазии клеток опухоли и достоверное возрастание числа AgNORs при степени анаплазии GIV по сравнению GI ($p = 0,0000001$) и GII ($p = 0,0009$) степенями анаплазии.

При размере опухолевого узла < 7,0 см число AgNORs равнялось $5,3 \pm 0,6$, а при размере $\geq 7,0$ 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 $17,1 \pm 1,2$ ($p = 0,0000001$) (табл. 2.) (рис. 1).

Для оценки отдаленных результатов послеоперационной выживаемости больных в зависимости от среднего числа AgNORs в опухоли, новообразования нами были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили опухоли с малым числом AgNORs на 1 ядро (< 5), 2-ю группу — опухоли с большим числом AgNORs на 1 ядро (≥ 5). При анализе по Каплан — Мейеру было обнаружено, что когда число AgNORs в опухоли составляло < 5, то кумулятивная доля выживших к 1800-му дню составила 0,94, а когда количество AgNORs составляло ≥ 5 , то кумулятивная доля выживших к 1800-му дню снижалась до 0,44. При сравнении выживаемости групп исследованных больных с использованием логарифмического рангового критерия было получено, что данные различия достоверны (log-rank $p = 0,0002$) (рис. 2). Таким образом, разница в количестве выживших в зависимости

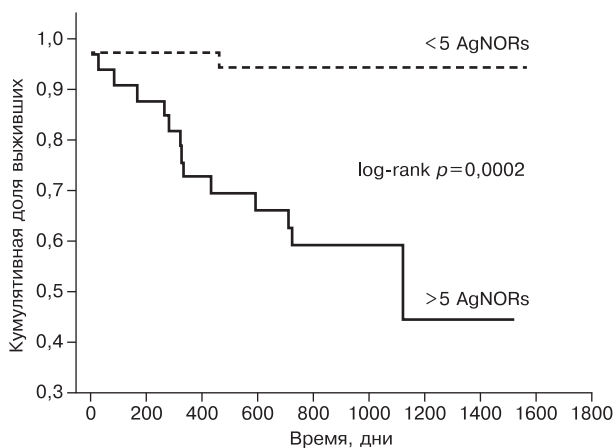


Рис. 2. Кумулятивная доля 5-летней выживаемости больных ПКР в зависимости от числа AgNORs в клетках опухолей.

от числа AgNORs в клетках опухоли была статистически значимой.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что среднее число AgNORs в опухолевых клетках было взаимосвязано с рядом важных прогностических клиничко-анатомических факторов ПКР и поэтому данный параметр может быть использован в качестве дополнительного фактора прогноза. Увеличение количества AgNORs в клетках опухоли можно рассматривать как критерий вероятного возникновения метастазов опухоли. Выявлена взаимосвязь между активностью AgNORs и выживаемостью больных. Высокий уровень значений AgNORs является неблагоприятным фактором в предсказании послеоперационной выживаемости больных при ПКР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров И. П., Авдалян А. М., Лазарев А. Ф., Климачев В. В., Климачева Т. Б., Мищенко Е. В. Морфофункциональная характеристика белков областей ядрышковых организаторов при гладкомышечных опухолях матки. Архив патологии. 2008; 3: 18—23.
2. Бобров И. П., Черданцева Т. М., Климачев В. В., Брюханов В. М., Лазарев А. Ф., Авдалян А. М. и др. Морфофункциональная активность ядрышковых организаторов при раке почки: взаимосвязь с гистологическим строением перитуморозной зоны. Фундаментальные исследования. 2011; 11: 485—90.
3. Авдалян А. Ф., Бобров И. П., Климачев В. В., Чечулин М. Н., Лазарев А. Ф. Связь экспрессии рецепторов к прогестерону и эстрогену и активности аргирофильных белков области ядрышковых организаторов в гладкомышечных опухолях тела матки. Архив патологии. 2009; 4: 50—4.
4. Авдалян А. М., Бобров И. П., Климачев В. В., Круглова Н. М., Лазарев А. Ф. Прогностическое значение исследование плотности сосудов микроциркуляторного русла в опухоли и перитуморозной зоне по данным выявления белка CD31 и количества аргирофильных белков области ядрышкового организатора (AgNOR) в эндотелии при лейомиосаркоме тела матки. Фундаментальные исследования. 2010; 5: 12—20.
5. Лазарев А. Ф., Климачев В. В., Бобров И. П., Лубенников В. А. Характеристика ядрышкового аппарата опухолевых клеток при раке желудка. Архив патологии. 2002; 6: 30—2.
6. Лазарев А. Ф., Кобяков Д. С., Климачев В. В. Количественный анализ аргирофильных белков районов ядрышковых организаторов в аденомах толстой кишки и морфологические критерии риска малигнизации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006; 5: 31—7.
7. Лазарев А. Ф., Кобяков Д. С., Климачев В. В., Авдалян А. М., Бобров И. П. Аргирофильные белки районов ядрышковых организаторов в аденомах с различной степенью дисплазии и аденокарциноме толстой кишки. Архив патологии. 2010; 4: 16—20.
8. Avdalyan A., Bobrov I., Klimachev V., Lazarev A. Prognostic value of microvessel density in tumor and peritumoral area as evaluated by CD31 protein expression and argyrophilic nucleolar organizer region count in endothelial cells in uterine leiomyosarcoma. Sarcoma. 2012; 7. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/srcm/>
9. Montanaro L., Trere D., Derenzini M. Nucleolus, Ribosomes and Cancer. Am. J. Pathol. 2008; 173: 301—10.
10. Serre I., Vieillefond A., Schovaert D., Quillard J., Benoit G., Martin E. Quantification of nucleolar organizers (NORs) in renal carcinomas. Comparison with the nuclear grade. Progn. Urol. 1992; 2: 196—206.
11. Oda H., Machinami R. Sarcomatoid renal cell carcinoma. A study of its proliferative activity. Cancer. 1993; 71: 2292—8.
12. Delahunt B., Ribas J., Nancey J. N., Bethwaite P. B. Nucleolar organizer regions and prognosis in renal cell carcinoma. J. Pathol. 1991; 163: 31—7.
13. Pich A., Chiusa L., Margaria E. Role of the argyrophilic nucleolar organizer regions in tumor detection and prognosis. Cancer Detect. Prev. 1995; 19: 282—91.
14. Nagar C., Tralongo V., Morello V., Salvato M., Curti Giardina M., Latteri M. A. et al. Renal cell (Grawitz) carcinoma: an immunohistochemical study in correlation with nuclear grade, histological pattern and proliferative activity of tumor cells. Pathologica. 1993; 85: 343—52.
15. Yamamoto N. Studies of argyrophilic nuclear organizer region proteins in renal cell carcinoma. Its significance as a marker of proliferative activity. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi. 1993; 84: 1441—9.
16. Pich A., Valente G., Azzoni L., Stramignoni A., Margaria E., Tasso M. Argyrophilic nucleolar organizer region counts and Ki-67 scores in human renal cell carcinoma. Pathol. Res. Pract. 1991; 187: 482—6.
17. Yasunaga Y., Shin M., Okuyama A., Aozasa K. Prognostic factors renal cell carcinoma: a multivariate analysis. J. Surg. Oncol. 1998; 68: 11—8.
18. Abe K., Masai M., Isaka S., Shimazaki J., Matsuzaki O. Nucleolar organizer regions in renal cell carcinoma. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. 1993; 84: 642—9.
19. Tamaki M., Maeda S., Deguchi T., Kawada Y. Usefulness of DNA ploidy, AgNORs, PCNA and c-erbB-2 as predictors of prognosis in patients with renal cell carcinoma. Hinyokika Kyo. 1997; 43: 697—702.
20. Pich A., Chiusa L., Margaria E. Prognostic relevance of AgNORs in tumor pathology. Micron. 2000; 31: 133—41.
21. Eble J. N., Sauter G., Epstein J. I., Sesterhenn I. A. Pathology and genetics. Tumor of urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press; 2004.
22. Sobin L. H., Wittekind Ch. UICC — TNM classification of malignant tumors. New York: Wiley—Liss. 2002; 193—5.
23. Fuhrman S. A., Lasky L. C., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am. J. Surg. Pathol. 1982; 6: 655—63.
24. Daskal Y., Smetana K., Buch H. Evidence from studies on segregated that nucleolar silver proteins C23 and B23 are in fibrillar components. Exp. Cell Res. 1980; 127: 285—91.
25. Бобров И. П., Авдалян А. М., Климачев В. В., Лазарев А. Ф., Гервальд В. Я., Долгатов А. Ю. и др. Модификация гистохимического метода выявления ядрышковых организаторов на гистологических срезах. Архив патологии. 2010; 3: 35—7.

REFERENCES

1. Bobrov I. P., Avdalyan A. M., Lazarev A. F., Klimachev V. V., Klimacheva T. B., Mishchenko E. V. The morphofunctional characteristic of proteins in nucleolar organizer regions of smooth muscle tumors of the uterus. Arhiv patologii. 2008; 3: 18—23 (in Russian).
2. Bobrov I. P., Cherdantseva T. M., Klimachev V. V., Bryukhanov V. M., Lazarev A. F., Avdalyan A. M. et al. Morphofunctional activity of nucleolar organizers in renal cancer: correlation with histological structure of the pre-tumorous zone. Fundamental'nye issledovaniya. 2011; 11: 485—90 (in Russian).
3. Avdalyan A. F., Bobrov I. P., Klimachev V. V., Chechulin M. N., Lazarev A. F. Relationship receptor expression to progesterone and to estrogen, and to activity of argyrophilic proteins of nucleolar organizer regions in smooth muscle tumors of the uterine body. Arhiv patologii. 2009; 4: 50—4 (in Russian).
4. Avdalyan A. M., Bobrov I. P., Klimachev V. V., Kруглова N. M., Lazarev A. F. The prognostic value of the study microvascular density in tumors and peritumorous zone according identify protein CD31 and the number of argyrophilic proteins of the nucleolar organizer (AgNOR) in the endothelium of the uterine body at LMS. Fundamental'nye issledovaniya. 2010; 5: 12—20 (in Russian).
5. Lazarev A. F., Klimachev V. V., Bobrov I. P., Lubennikov V. A. Characteristics of the nucleolar apparatus of tumor cells in gastric cancer. Архив патологии. 2002; 6: 30—2 (in Russian).

6. Lazarev A. F., Kobayakov D. S., Klimachev V. V. Quantitative analysis of argyrophilic proteins nucleolar organizer regions in adenomas of the colon and morphological criteria of the risk of malignancy. *Rossiiskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2006; 5: 31—7 (in Russian).
7. Lazarev A. F., Kobayakov D. S., Klimachev V. V., Avdalyan A. M., Bobrov I. P. Argyrophilic proteins nucleolar organizer regions in adenomas with varying degrees of dysplasia and adenocarcinoma of the colon. *Arhiv patologii*. 2010; 4: 16—20 (in Russian).
8. Avdalyan A., Bobrov I., Klimachev V., Lazarev A. Prognostic value of microvessel density in tumor and peritumoral area as evaluated by CD31 protein expression and argyrophilic nucleolar organizer region count in endothelial cells in uterine leiomyosarcoma. *Sarcoma*. 2012; 7. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/srsm/>
9. Montanaro L., Trete D., Derenzini M. Nucleolus, Ribosomes and Cancer. *Am. J. Pathol.* 2008; 173: 301—10.
10. Serre I., Vieillefond A., Schovaert D., Quillard J., Benoit G., Martin E. Quantification of nucleolar organizers (NORs) in renal carcinomas. Comparison with the nuclear grade. *Progn. Urol.* 1992; 2: 196—206.
11. Oda H., Machinami R. Sarcomatoid renal cell carcinoma. A study of its proliferative activity. *Cancer*. 1993; 71: 2292—8.
12. Delahunt B., Ribas J., Nancey J. N., Bethwaite P. B. Nucleolar organizer regions and prognosis in renal cell carcinoma. *J. Pathol.* 1991; 163: 31—7.
13. Pich A., Chiusa L., Margaria E. Role of the argyrophilic nucleolar organizer regions in tumor detection and prognosis. *Cancer Detect. Prev.* 1995; 19: 282—91.
14. Nagar C., Tralongo V., Morello V., Salvato M., Curti Giardina M., Latteri M. A. et al. Renal cell (Grawitz) carcinoma: an immunohistochemical study in correlation with nuclear grade, histological pattern and proliferative activity of tumor cells. *Pathologica*. 1993; 85: 343—52.
15. Yamamoto N. Studies of argyrophilic nuclear organizer region proteins in renal cell carcinoma. Its significance as a marker of proliferative activity. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1993; 84: 1441—9.
16. Pich A., Valente G., Azzoni L., Stramignoni A., Margaria E., Tasso M. Argyrophilic nucleolar organizer region counts and Ki-67 scores in human renal cell carcinoma. *Pathol. Res. Pract.* 1991; 187: 482—6.
17. Yasunaga Y., Shin M., Okuyama A., Aozasa K. Prognostic factors renal cell carcinoma: a multivariate analysis. *J. Surg. Oncol.* 1998; 68: 11—8.
18. Abe K., Masai M., Isaka S., Shimazaki J., Matsuzaki O. Nucleolar organizer regions in renal cell carcinoma. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1993; 84: 642—9.
19. Tamaki M., Maeda S., Deguchi T., Kawada Y. Usefulness of DNA ploidy, AgNORs, PCNA and c-erbB-2 as predictors of prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Hinyokika Kiyo*. 1997; 43: 697—702.
20. Pich A., Chiusa L., Margaria E. Prognostic relevance of AgNORs in tumor pathology. *Micron*. 2000; 31: 133—41.
21. Eble J. N., Sauter G., Epstein J. I., Sesterhenn I. A. *Pathology and genetics. Tumor of urinary system and male genital organs*. Lyon: IARC Press; 2004.
22. Sobin L. H., Wittekind Ch. *UICC — TNM classification of malignant tumors*. New York: Wiley—Liss. 2002; 193—5.
23. Fuhrman S. A., Lasky L. C., Limas C. Prognostic significance of morfologic parameters in renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1982; 6: 655—63.
24. Daskal Y., Smetana K., Buch H. Evidence from studies on segregated that nucleolar silver proteins C23 and B23 are in fibrillar components. *Exp. Cell Res.* 1980; 127: 285—91.
25. Bobrov I. P., Avdalyan A. M., Klimachev V. V., Lazarev A. F., Gerval'd V. Ja., Dolgatov A. Yu. et al. Modification of a histochemical method of identification of yadryshkovy organizers on histologic cuts *Arhiv patologii*. 2010; 3: 35—7 (in Russian).

Поступила 19.11.12

© С. Т. ОЛЖАЕВ, А. Ф. ЛАЗАРЕВ, 2013

УДК 616.3-006.04-089-037-07

С. Т. Олжаев¹, А. Ф. Лазарев²

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У ОПЕРИРОВАННЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

¹ГКП на ПХВ Алматинский региональный онкологический диспансер, 050007, Алматы, Республика Казахстан; ²Алтайский филиал ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, 656049, Барнаул

Исследование проведено с использованием мультидисциплинарного направления современной медицины — изучения сосудистого эндотелия. Цель работы — определить значимость морфофункциональных нарушений сосудистого эндотелия в плане течения послеоперационного периода у больных со злокачественными новообразованиями панкреатодуоденальной зоны. Обследованы 76 больных со злокачественными новообразованиями панкреатодуоденальной зоны II—IV клинической стадии. Полученные данные свидетельствуют о двух основных моментах. Степень эндотелиальной дисфункции у онкологических больных с послеоперационными осложнениями превышает таковую у пациентов без осложнений. При этом наиболее значимые нарушения выявляются в отношении показателей, ассоциированных с системой гемостаза. Потенциальным направлением для уменьшения риска послеоперационных осложнений в онкологической практике может быть коррекция эндотелиальных нарушений.

Ключевые слова: рак панкреатодуоденальной зоны, послеоперационные осложнения, эндотелиальная дисфункция.

PROGNOSTIC CHARACTERISTICS OF VASCULAR ENDOTHELIUM CONDITION IN OPERATED CANCER PATIENTS

S.T.Olzhaev¹, A.F.Lazarev²

¹Almaty regional oncological clinic, 050007, Almaty, Republic of Kazakhstan; ²Altay branch of N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, 656049, Barnaul, Russian Federation

The study was conducted using multi-disciplinary area of modern medicine - the study of the vascular endothelium. The purpose of the study is to determine the significance of morphological and functional abnormalities of the vascular