

чески определяемому уровню пероксинитрита. Исследовано содержание других производных оксида азота: нитрозоглутатиона и нитротирозина, оксидазная активность церулоплазмينا (ЦП) – основного белкового антиоксиданта плазмы крови и активность каталазы – одного из ключевых антиоксидантных ферментов. Все вышеперечисленные показатели определены в пробах плазмы крови, белкового концентрата и фильтрата, полученных из исходной аутоплазмы методом ее фильтрационной детоксикации до начала лечения (фон) и через 4 нед после проведения 1-го курса ПХТ у 34 больных местнораспространенным РМЖ.

**Результаты.** Результаты биохимического исследования свидетельствуют о том, что белковый концентрат аутоплазмы, используемый для проведения ПХТ, отличается от исходной плазмы увеличением концентрации альбумина более чем на 60 % и почти двукратным возрастанием ЭКА, тенденцией к нормализации исходно сниженного уровня среднемолекулярных пептидов, в состав которых входят молекулы, обладающие регуляторными свойствами, двукратным снижением коэффициента интоксикации, тенденцией к нормализации уровня свободнорадикальных процессов и повышенной способностью к антиоксидантной защите. В отбрасываемом фильтрате содержание альбумина 3,3–4,5 % от уровня в концентрате, ЭКА – 2,9 – 3,1 %, отсутствует основной антиоксидантный белок – ЦП и обнаружены лишь следы каталазной активности. При этом уровень пероксинитрита (одного из самых агрессивных свободнорадикальных продуктов) в фильтрате в полтора раза выше, чем в

концентрате. В то же время другие производные оксида азота: нитрозоглутатион и нитротирозин, рассматриваемые как соединения, связывающие избыток оксида азота и препятствующие образованию пероксинитрита – находятся в концентрате в большей концентрации, чем в фильтрате. Эффективность оценена по критериям ВОЗ: 82,4 % (28) – частичная регрессия, 17,6 % (6) – стабилизация при отсутствии прогрессирования опухолевого процесса. Осложнения согласно критериям ВОЗ: гастроинтестинальная токсичность I степени – 17,6 % (12), II степени – 8,9 % (6), III – 2,9 % (2). Стоматит I степени – 2,9 % (2), II – 4,4 % (3). Лейкопения II степени – 8,9 % (6), III – 7,3 % (5). Медикаментозный флебит и общетоксические симптомы по 11,8 % (8), кардиалгия – 5,9 % (4). В ряде случаев отмечен лекарственный патоморфоз III–IV степени с полным регрессом опухолевого очага.

**Выводы.** Клинический эффект и низкая степень выраженности осложнений способствуют переводу больных в операбельное состояние и выполнению комплексного лечения в адекватном объеме при РМЖ с высокой степенью местной распространенности. Также представленные данные свидетельствуют о патогенетической обоснованности применения ЭКД аутоплазмы в целях повышения транспортной способности альбумина: «адресной доставки химиопрепарата в очаги повреждения», повышения эффективности, увеличения туморотропности и минимизации системного токсического воздействия ПХТ местнораспространенного РМЖ.

## ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ KI-67 И P53 В РАЗЛИЧНЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.Н. СЕРЕДА

*Казахский НИИ онкологии и радиологии. Республика Казахстан, Алматы*

**Актуальность.** Рак молочной железы (РМЖ) является одной из основных проблем клинической онкологии конца XX и начала XXI века. Несмотря на активную разработку вопросов профилактики, диагностики и лечения РМЖ занимает

ведущую позицию в структуре злокачественных заболеваний всего населения и остается на 1-м месте среди женщин. Ежегодно в Казахстане регистрируется 3100 новых случаев РМЖ, пятилетняя выживаемость составляет 49,5%.

В 2000 году Perou et al. была предложена новая молекулярно-генетическая классификацию РМЖ, базирующаяся на полном кластерном анализе 1753 генов. В результате авторами выделены 4 подтипа РМЖ: люминальный, базальный, HER2-позитивный и нормально-подобный. В последующие годы Mervi Laakso et al. опубликовали схематическую классификацию РМЖ, основанную на определении цитокератинового профиля опухолевых клеток РМЖ.

**Цель исследования.** Изучение экспрессии белка Ki-67 и белка P53 в различных молекулярно-генетических подтипах РМЖ.

**Материал и методы** – образцы ткани РМЖ (трепан-биоптаты и операционный материал) 164 женщин, находившихся на стационарном лечении в Казахском НИИ онкологии и радиологии МЗ РК в 2007-08 гг. Гистологическое исследование проводилось по стандартной методике. Определяли гистологический тип опухоли согласно классификации ВОЗ (Лион, 2003). Иммуногистохимическое исследование проведено с использованием моноклональных антител фирмы ДАКО (Дания). При оценке экспрессии рецепторов стероидных гормонов пользовались полуколичественным методом по D.C. Allred (1998). Оценка экспрессии HER2neu проводилась в соответствии со стандартами, утвержденными FDA для HerceptTest™. Экспрессию Ki67 в ядрах опухолевых клеток оценивали в %. При окрашивании менее 20% опухолевых клеток пролиферативная активность считалась низкой, при экспрессии Ki67 более чем в 20% клеток опухоли пролиферативная активность считалась высокой. Экспрессия белка P53: высокий уровень - положительная реакция на более 10% ядер опухолевых клеток, низкий уровень – менее 10% ядер.

На основании двух классификаций нами был использован метод суррогатного выделения подтипов РМЖ, основанный на иммуногистохимическом исследовании рецепторов эстрогена (РЭ), рецепторов прогестерона (РП) и белка HER2neu. Полученные данные были занесены в созданную реляционную базу данных, с проведением последующего компьютерного анализа.

**Результаты.** Все больные разделены на 4 группы: люминальный А подтип (РЭ+ПР+HER2neu-) составил 46%, люминаль-

ный Б (РЭ+ПР+HER2neu+) составил 18%, HER2neu+ подтип (РЭ-ПР-HER2neu+) составил 17%, базальный подтип (РЭ-ПР-HER2neu-) составил 19%. В люминальном А подтипе средний возраст составил 50±1.08 года (от 31 до 82 лет, интервал возраста 51 год), люминальном Б подтипе – 48±1.55 года (от 35 до 67 лет, интервал возраста 32 года), базальном подтипе - 48±2,14 года (от 25 до 71 лет, интервал возраста 46 лет), в подтипе HER2neu+ - 50±1,89 года (от 31 до 69 лет, интервал возраста 38 лет).

Во всех исследуемых подтипах РМЖ преобладал инвазивный протоковый вариант РМЖ и составлял от 64 до 89%. Инвазивная дольковая карцинома встречалась в среднем в 7% случаев, карцинома прозрачных клеток, – богатая гликогеном, в 4% случаев, прочие редко встречаемые формы составили 16% в совокупности. При распределении больных по этническим группам в группе с люминальным Б подтипом РМЖ выявлена 4-кратная разница между больными азиатской и европейской групп, тогда как в других трех подтипах соотношение не превышало 2 раз.

Наиболее высокий уровень пролиферативной активности опухолевых клеток (Ki-67) наблюдался в базальном подтипе РМЖ (54, 9%), наименьший – в люминальном А (24,2%), что в 2,3 раза меньше ( $r = -0,946$ ). Положительная экспрессия апоптотического белка p53 чаще встречалась в базальном подтипе РМЖ (74%), что в 2,2 раза выше, чем в люминальном А подтипе ( $r = -0,286$ ). Установлена положительная корреляционная зависимость между экспрессией p-53 в базальном и HER2neu+ подтипах,  $r = 0,288$  и отрицательная корреляционная зависимость – в люминальном А и HER2neu+ подтипах,  $r = -0,286$ . Получены достоверные результаты отрицательной корреляционной зависимости между уровнями экспрессии Ki-67 и p-53 в люминальном А подтипе ( $r = -0,555$ ) и положительной корреляционной зависимости базальном подтипе РМЖ ( $r = 0,285$ ).

**Выводы.** Установленная высокая пролиферативная активность и высокий уровень апоптоза опухолевых клеток в базальном подтипе РМЖ и относительно низкий уровень этих же показателей в люминальном А подтипе свидетельствует о более злокачественном течении и согласуется с литературными данными.