

УДК [618.19-006.6-07:612.086] (575.2)

**ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОПУХОЛЕЙ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У НОСИТЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ *XRCC1*
(*ARG399GLN*), *TP53* (*ARG72PRO*) И *MDM2* (*T309G*) В КЫРГЫЗСТАНЕ**

**К.Б. Макиева, Б.Б. Султангазиева, М.А. Юсуфова, Н.А. Зайырбекова,
И.Э. Балакшиева, Г.М. Арапчаева, Ш.А. Бекбоев**

Рак молочной железы – злокачественное заболевание молочной железы, которое в Кыргызской Республике стоит на первом месте по заболеваемости и является одной из важных медико-социальных проблем, так как больше 50 % женщин с верифицированным диагнозом Рак молочной железы являются репродуктивного возраста. Показатели заболеваемости и смертности от рака молочной железы, к сожалению, неуклонно растут, и именно проведение иммуногистохимического исследования в разы повышает качество лечения от рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы; иммуногистохимическое исследование; заболеваемость; смертность.

**КЫРГЫЗСТАНДА *XRCC1* (*ARG399GLN*), *TP53* (*ARG72PRO*) ЖАНА *MDM2* (*T309G*)
ГЕНДЕРИНИН ПОЛИМОРФТУК ЛОКУСТАРЫН АЛЫП ЖУРУУЧУЛӨРДҮН
ЭМЧЕК БЕЗДЕРИНИН ШИШИКТЕРИНИН ГИСТОЛОГИЯЛЫК
ЖАНА ИММУНОГИСТОХИМИЯЛЫК МҮНӨЗДӨМӨЛӨРҮ**

**К.Б. Макиева, Б.Б. Султангазиева, М.А. Юсуфова, Н.А. Зайырбекова,
И.Э. Балакшиева, Г.М. Арапчаева, Ш.А. Бекбоев**

Эмчек безинин рагы – эмчек безинин залалдуу шишик оорусу Кыргыз Республикасында оорулардын ичинде биринчи орунда турат жана маанилүү медициналык-социалдык маселелердин бири болуп саналат, анткени эмчек безинин рагы тастыкталган аялдардын 50%дан ашыгы репродуктивдүү жаштагылар. Эмчек безинин рагы оорусуна чалдыккандардын жана андан өлүмгө учуроолордун саны, тилекке каршы, тынымсыз өсүп жатат, иммуногистохимиялык (ИГХ) изилдөөлөрдү жүргүзүү эмчек безинин рагынын дарылоонун сапатын бир нече эсе жакшыртат.

Түйүндүү сөздөр: эмчек безинин рагы; иммуногистохимиялык изилдөө; ооруга чалдыгуу; өлүмгө учуроо.

**HISTOLOGICAL AND IMMUNOGISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS
OF BREAST TUMORS IN CARRIERS OF POLYMORPHUS LOCUS GENES
XRCC1 (*ARG399GLN*), *TP53* (*ARG72PRO*) AND *MDM2* (*T309G*) IN KYRGYZSTAN**

**K.B. Makieva, B.B. Sultangazieva, M.A. Usufova, N.A. Zaiyrbekova,
I.E. Balakshieva, G.M. Arapbaeva, Sh.A. Bekboev**

Breast cancer is a malignant disease of the mammary gland, which ranks first in the incidence rate in the Kyrgyz Republic and is one of the important medical and social problems, as more than 50% of women with a verified diagnosis of breast cancer are of reproductive age. Unfortunately, the increase in the incidence and mortality rate from breast cancer is steadily growing, and it is the immunohistochemical study that significantly improves the quality of treatment for breast cancer.

Keywords: breast cancer; immunohistochemical study; morbidity; mortality.

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) – это гетерогенное заболевание. На сегодняшний день РМЖ является самой распространенной онкологической патологией у женщин как в мире, так и в Кыргызской Республике. Несмотря на значительный прогресс в разработке подходов к диагностике и лечению РМЖ [1], в течение последних десятилетий заболеваемость и смертность от РМЖ остаются стабильно высокими и имеют тенденцию к росту [2]. Каждый год по всему миру диагностируется более 1,1 млн случаев заболеваемости и более чем 410 тыс. случаев смертности от рака молочной железы (РМЖ) [3]. Так, в 2015 г. заболеваемость РМЖ в КР составляла 8,5 %, занимая третье место после рака желудка (13,6 %) и рака легких (12,1 %), а в 2017 г. эта цифра составила 19,2 %, заняв первое место по заболеваемости в структуре онкопатологии [4]. Проблема РМЖ является серьезной социальной, экономической, санитарно-эпидемиологической, медицинской и психосоматической проблемой во всем мире [5].

Иммуногистохимическое исследование является одним из важных и незаменимых обследований в диагностике и лечении РМЖ, и в Кыргызской Республике эти исследования проводятся у пациентов с гистологически верифицированным диагнозом РМЖ [6–8].

Материалы и методы. Возраст возникновения РМЖ у исследованных больных значительно варьировал от 23 до 70 лет, средний возраст заболеваемости РМЖ составил $47,79 \pm 4,48$ года. В группе пациентов – носителей гетерозиготного генотипа Arg399Gln у женщин с РМЖ средний возраст заболеваемости составил $48,23 \pm 2,3$ года (возрастной интервал от 27 до 67 лет) и выявлен у 62 (58,12 %) пациенток.

В группе носителей гетерозиготного генотипа Arg72Pro гена TP53 средний возраст был равен чуть больше 40 лет (28–67 лет) и определен у 50 (42,74 %) пациенток. В группе носителей маркера гетерозиготного генотипа T309G гена MDM2 средний возраст диагноза был равен 46,7 года (23–67 лет) и определен у 62 (52,99 %) пациенток.

Средний возраст диагнозов РМЖ среди sporadic больных составил 50,1 года (31–73 года). Для пациентов из онкологически

отягощенных семей средний возраст развития РМЖ составил 45,0 лет (23–52 года). Самая молодая пациентка М., 23 года, также имела в семье случай РМЖ у бабушки по материнской линии. Отметим, что средний возраст возникновения РМЖ в общей популяции составляет 47,58 года. Для носителей трех гетерозиготных Arg399Gln/Arg72Pro/T309G $\pm 1,25$ года.

Патоморфологические характеристики опухолей носителей полиморфных локусов и sporadic РМЖ были оценены по результатам пересмотра послеоперационных гистологических препаратов.

Молекулярным фактором прогноза и гормона чувствительности рака молочной железы была оценка наличия рецепторов эстрогенов (РЭ), и рецепторов прогестерона (РП).

У носителей гетерозиготных локусов Arg399Gln, гена XRCCI преобладал инфильтративно-протоковый рак (69,1 %), наличие такого генотипа увеличивало риск развития РМЖ практически в 2,8 раза (OR = 2,77). При других полиморфизмах статистически достоверно ($p = 0,05$) существенного превалирования какой-либо формы гистологического варианта не было (таблица 1). Гистологические типы опухолей пациентов изучаемых групп представлены в таблице 1 [2, 9, 10].

В семьях, в которых в ближайших поколениях не встречались случаи заболевания РМЖ и других локализаций, квалифицировавшиеся как sporadic, встречаемость ИП и ИД была практически одинаковой – 40,0 и 47,3 %, соответственно. При комбинации гетерозиготных генотипов Arg399Gln/Arg72Pro генов XRCCI/TP53 риск развития РМЖ увеличивался практически в четыре раза (OR = 3,98); также достоверно чаще выявлялся инфильтративно-протоковый рак (ИП) – 50,0 % (14 случаев) (см. таблицу 1).

При комбинации генотипов Arg399Gln/T309G генов XRCCI/TP53 риск развития РМЖ был увеличен в три раза (OR = 3,00), чаще чем при других встречались редкие формы (рак Педжета – 1, слизистый рак – 2), инфильтративно-дольковый рак был выявлен практически в половине случаев – 42,1 %.

При гетерозиготных комбинациях Arg399Gln/Arg72Pro/T309G всех трех генов

Таблица 1 – Гистологические характеристики опухолей у носителей гетерозиготных локусов генов *XRCC1*; *TP53*; *MDM2*

Гистологический тип опухоли	<i>XRCC1</i> (Arg399Gln) (n = 68)	<i>TP53</i> (Arg72Pro) (n = 50)	<i>MDM2</i> (T309G), (n = 62)	Спорадический РМЖ, (n = 55)
ИП	47 (69,1 %)*	26 (52,0 %)	25 (40,3 %)*	22 (40,0 %)*
ИД	18 (26,5 %)	18 (36,0 %)	26 (45,2 %)	26 (47,3 %)
Другие редкие формы	3 (4,4 %)	6 (12 %)	9 (14,5 %)	7 (12,7 %)
Всего	68 (100,0 %)	50 (100,0 %)	62 (100,0 %)	55 (100,0%)

Примечание. * – $p < 0,05$.

XRCC1/P53/MDM2, где и были найдены полиморфизмы (риск развития РМЖ более чем в 6 раз ($OR = 6,40$) превалировал инфильтративно-протоковый рак (ИПР) – 66,7 %.

Отличался рецепторный статус опухоли: преобладающее число опухолей у носителей полиморфизмов не несли рецепторов к эстрогену (РЭ) и прогестерону (РП), не экспрессировали HER2-neu; в группе носителей рецепторы опухоли к эстрогену и прогестерону были отрицательными примерно в половине случаев [11]. Рецептор-положительными считались опухоли, уровень рецепторов которых был более 10 фмоль/мг белка [12].

Полный лечебный патоморфоз после проведения предоперационного химиолечения также достоверно чаще отмечали в группе больных с полиморфизмами, где большинство случаев было в семьях с отягощенной наследственностью – 72 % по сравнению с остальными пациентами – 12 % ($p = 0,007$).

Результаты работы. При анализе гистологических и иммуногистохимических характеристик опухолей при РМЖ мы получили следующую картину: как в случае единичных полиморфизмов, так и для спорадических одинаково часто встречаются инфильтративно-протоковый рак (ИП) и инфильтративно-дольковый рак (ИД).

У носителей гетерозиготных комбинаций преобладает инфильтративно-протоковый рак (при тройной комбинации – 66,7 %), отмечается РЭ; РП; HER2-neu статус опухоли, практически не встречаются редкие виды рака и в подавляющем большинстве случаев наблюдается выраженный терапевтический эффект. Для повышения качества лечения пациентов с диагнозом

Рак молочной железы необходимо проведение иммуногистохимического исследования.

Литература

1. К.Б. Макиева Б.Б. Анализ заболеваемости и смертности рака молочной железы и рака шейки матки в Кыргызстане / К.Б. Макиева, Б.Б. Султангазиева, Н.А. Зайырбекова [и др.] // Вестник КРСУ. 2018. Т. 18. № 6. С. 51–54.
2. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 году / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008. Т. 19. № 2 (прил. 1). С. 52–91.
3. Французова И.С. Анализ факторов риска развития рака молочной железы / И.С. Французова // Международный научно-исследовательский журнал. 2019. № 3 (81). С. 6874. URL: <https://research-journal.org/medical/analiz-faktorov-riska-razvitiya-raka-molochnoj-zhelezy>
4. Макиева К.Б. Эпидемиология рака молочной железы в Кыргызстане / К.Б. Макиева, Б.Б. Султангазиева, Ч.С. Доолоталиева [и др.] // Вестник КРСУ. 2018. Т. 18. № 2. С. 126–127.
5. Рак молочной железы / под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 45–48.
6. Франк Г.А. Рак молочной железы: практическое руководство для врачей / Г.А. Франк, Л.Э. Завалишина, К.М. Пожарисский // М.: Практическая медицина, 2017. С. 5.
7. Чиссова В.И. Рак молочной железы / В.И. Чиссова, С.Л. Дарьялова // Онкология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 271.
8. Макиева К.Б. Рак молочной железы и наследственная предрасположенность / К.Б. Макиева, А.А. Алдашев, Б.Б. Султангазиева, Н.М. Букуев / Медицина Кыргызстана. Б., 2013. № 3 (май). С. 75–76.
9. Исакова Ж.Т. Ассоциация полиморфных локусов Arg399Gln гена *XRCC1* с раком молочной железы у женщин кыргызской

- национальности / Ж.Т. Исакова, Э.Т. Таалайбекова, Б.Б. Султангазиева, А.А. Алдашев, Макиева К.Б. // Вопросы онкологии. 2015. № 6. С. 941–943.
10. Макиева К.Б. Роль полиморфных маркеров Arg399Gln гена *XRCC1*, а также Arg72Pro гена P53 в развитии рака молочной железы у женщин кыргызской популяции / К.Б. Макиева // Вестник КРСУ. 2016. Т. 16. № 11. С. 56.
 11. Боженко В.К. Профиль экспрессии генов как фактор прогноза при пролиферативных заболеваниях органов репродуктивной системы // В.К. Боженко, Н.В. Харченко, Г.М. Запиров [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2012. Т. 2. № 12. С. 34–38.
 12. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы / Л.Н. Любченко, Р.Ф. Гарькавцева, С.М. Портной [и др.] // Клиническая маммология: под ред. Е.Б. Камповой-Полевой, С.С. Чистякова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 246–259.