

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ «ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ СКРИНІНГУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ПЕРСОНІФІКОВАНОЇ ТЕРАПІЇ РАКУ»

3–4 жовтня 2019 р., Київ

НОВІТНІ ТЕХНОЛОГІЇ ДІАГНОСТИКИ У ПЕРСОНАЛІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

В.Ф. Чехун

*Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна*

Сучасні теоретичні знання та результати фундаментальних досліджень стрімко змінюють «канонічне» уявлення щодо причин, механізмів та особливостей перебігу злоякісного процесу. Зміна молекулярно-генетичного, епігенетичного та метаболічного різноманіття із врахуванням численних мутацій у злоякісних клітинах та системі їх мікрооточення спричиняє швидке формування індивідуального молекулярного фенотипу пухлинного вогнища. Порушення балансу ростових і супресорних факторів та мережі сигнальних каскадів пухлинних клітин породжує одну із ключових проблем клінічної онкології — внутрішньо- та міжпухлинну гетерогенність. Включення процесів підпорядкування та перепрофілювання нормальних клітин злоякісному росту не носять адитивний характер, що зумовлює виникнення непрогнозованих властивостей в біологічній системі.

Все зазначене та численні особливості організму в цілому сприяють обгрунтованому розумінню, що у кожного пацієнта виникають і формуються індивідуальні параметри та характеристика біології злоякісного процесу, діагностика якого не може обмежуватися лише традиційними методами. Сьогодні вимагає поряд із класичними інструментальними і цитоморфологічними, цитогенетичними підходами розробляти та впроваджувати новітні технології індивідуалізованої ідентифікації злоякісного процесу, які наближають час його чіткого молекулярного портретування.

Пошук і поява нових маркерів і мішеней одночасно дозволять значно оптимізувати сучасну тактику і стратегію лікування хворих онкологічного профілю на засадах принципово нових методів персоналізованої біомедицини.

ПЕРСОНІФІКОВАНІ ПРИНЦИПИ ТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ

І.А. Крячок

Національний інститут раку, Київ, Україна

За останні роки відбулися драматичні зміни в діагностиці та підходах до лікування онкологічних захворювань, що привело до суттєвого покращення результатів лікування хворих на злоякісні новоутворення. На сьогодні теза «Рак — не вирок» декларується як одна з основних в онкології. Головним чином це сталося завдяки широкому впровадженню принципів персоналізованої медицини.

Європейський альянс персоналізованої медицини визначає персоналізовану медицину як вузькоспеціалізований фокусований підхід до профілактики, діагностики та лікування захворювань, заснований на індивідуальних характеристиках пацієнтів. Згідно з ESMO (Європейське суспільство медичної онкології), персоналізовану медицину можна описати як: «Правильні ліки для потрібного пацієнта в потрібний час».

Персоналізована медицина — порівняно новий напрям сучасної медицини, який отримав розвиток завдяки використанню методів спрямованого пацієнтасоціюваного лікувально-діагностичного впливу, на основі врахування дії генетичних і регіональних факторів, факторів зовнішнього середовища (Jain K., 2009).

Підходи до лікування пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями змінювалися з кожним десятиліттям. Майже 60 років тому лікування обмежувалося призначенням декількох препаратів в комбінації з променевою терапією, при цьому показник 5-річної виживаності був близько 1%. Нині точна діагностика та диференційний підхід до лікування дозволяють домогтися одужання в середньому близько у 70% випадків. На сьогодні зареєстровано більше декількох сотень хіміопрепаратів, десятки моноклональних антитіл та інших таргет-

них препаратів. Нові напрямки терапії, з одного боку, дають більше можливостей для лікування усіх видів раку, а з іншого боку, ставлять перед дослідником та лікарем проблему вибору оптимального підходу до лікування, оптимальної схеми терапії залежно від індивідуальних особливостей пухлинних клітин або біології пухлини. Вибір терапії залежить від властивостей пухлини, факторів ризику, стану та віку хворого, коморбідності та фармакокінетики препаратів.

Індивідуалізований підхід до терапії починається з дуже точної діагностики. Якщо на сьогодні золотим стандартом є встановлення діагнозу на підставі морфологічних та імунофенотипових характеристик, то нашим майбутнім стандартом діагностики стає виконання молекулярного дослідження, впровадження нових технологій, включаючи мультигенетичні тести. Перспективним, імовірно, майбутнім стандартом є визначення чутливості пухлинних клітин до хіміопрепаратів і таргетної терапії залежно від молекулярно-генетичних особливостей пухлини.

Додаткова перевага персоналізованої медицини — можливість знизити витрати на лікування, його токсичність та підвищити якість життя пацієнта.

Прикладами персоналізованої медицини в сучасній онкології стала тактика планування терапії залежно від цитогенетичних та молекулярно-генетичних особливостей при раку молочної залози, множинній мієломі, хронічному лімфолейкозі; ПЕТ-адаптованої терапії при лімфомі Ходжкіна та ін. Що привело до оптимізації ефективності та зниження токсичності терапії, до отримання максимально високих результатів лікування у конкретного хворого.

ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛІЧЕННЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ПРИМЕНЕННЯМ ІННОВАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

В.Д. Розуменко

*Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова
НАМН України, Київ, Україна
E-mail: rozumenko.neuro@gmail.com*

За последнее десятилетие наблюдается тенденция к росту заболеваемости опухолями головного мозга. Соответственно статистическим данным, в 2018 г. в специализированных отделениях нейрохирургического профиля Украины (за исключением неподконтрольных территорий) на стационарном лечении находились 6900 больных с опухолями головного мозга. Хирургическое лечение проведено 4945 больным с добро- и злокачественными опухолями головного мозга различной гистологической структуры.

Цель: повышение эффективности лечения больных с опухолями головного мозга на основе индивидуализации и оптимизации диагностических и хирургических мероприятий с применением инновационных технологий.

Объект и методы. Работа основана на анализе материала 1300 случаев клинического применения инновационных нейронавигационных, лазерных и эндоскопических технологий хирургического лечения внутри- и внемозговых опухолей головного мозга. Виртуальное планирование операции и все этапы хирургического удаления опухоли проводили с применением нейронавигационной системы «StealthStation TREON Plus» (Medtronic, США). В 271 наблюдении на основных этапах хирургической циторедукции опухолевой ткани использовали полупроводниковые лазерные системы «Лика-хирург» с генерацией излучения длиной волны 0,808 мкм и «Лика-хирург М» с генерацией излучения длиной волны 1,47 мкм (Фотоника Плюс, Украина). Трансэндоскопическая лазерная термодеструкция опухоли проводилась с применением нейроэндоскопа (Tian Song, Китай).

Результаты. Индивидуализированное планирование хирургической тактики и оптимизация технологического процесса удаления опухоли в каждом конкретном случае базируется на построении объемной

моделі головного мозку з 3D-виртуальною реконструкцією взаємозв'язаних опухольок з оточуючими мозговими структурами. При виртуальному плануванні операції застосовували інноваційну технологію мультимодальної інтеграції в систему нейронавигації результатів МСКТ, МРТ, МР-трактографії, МР-ангіографії, функціональних МРТ- та ОФЕКТ-досліджень в оптимально об'єктованих комбінаціях. С урахуванням топографії росту, ступеня ураження функціонально значимих речово-двигальних та життєво важливих зон головного мозку, особливостей кровоснабження та біологічних характеристик опухольок індивідуалізували тактику видалення опухольок з використанням сучасних навігаційних, лазерних, мікрохірургічних та ендоскопічних технологій. При розповсюдженні опухольок в функціонально значимі та життєво важливі структури головного мозку в індивідуальному порядку з метою забезпечення радикальності операції застосовували метод навігаційної прицільної лазерної термодеструкції та впаризації опухольової тканини. Висока ступінь точності та строгая локальність лазерного впливу на опухольову тканину виключають можливість пошкодження сусідніх з об'єктованою опухольою мозгових структур. Мінімізація хірургічного доступу та атравматичність хірургічних маніпуляцій при внутрішньочерепній локалізації опухольок досягається шляхом використання лазерно-ендоскопічного комплексу з системою навігаційного орієнтування. В процесі операції в режимі реального часу проводилися неперервний телемониторинг всіх етапів хірургічного втручання.

Висновки. Застосування в нейроонкології високоінформативних методів нейровізуалізації та інноваційних навігаційних, лазерних та ендоскопічних технологій дозволяє індивідуалізувати хірургічне лікування хворих з опухольками головного мозку найбільш складних топографо-анатомічних локалізацій, що відповідає вимогам сучасної персоналізованої медицини. Клінічне застосування прогресивних технологій видалення опухольок головного мозку дозволяє зберегти анатомічну та функціональну цілісність оточуючих мозгових структур, магистральних артерій та великих венозних колекторів, що при умові радикальності хірургічного втручання забезпечує високе післяопераційне якість життя хворих.

ВИЗНАЧЕННЯ МУТАЦІЙ ГЕНА NOTCH1 ПРИ ХРОНІЧНІЙ ЛІМФОЦИТАРНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ

Н.І. Білоус, І.В. Абраменко, А.А. Чулак,
І.С. Дягель, З.В. Мартина

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини
НАМН України», Київ, Україна
E-mail: nbiolous@yahoo.com

Активуючі мутації гена NOTCH1 у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію В-клітинного походження (В-ХЛЛ) відносяться до найпоширеніших. Їх виявляють у 8–10% хворих при діагностиці I та II стадії — при рецидиві захворювання. Асоційовані з трисомією 12-ї хромосоми, рефрактерні до терапії пуриновими аналогами, скороченням безрецидивної та загальної виживаності пацієнтів. У більшості випадків мутації представлені делецією с.7544_7545delCT у PEST домені, які призводять до делеції ділянки PEST домена і появи стабільно індукованого фактора транскрипції NOTCH1. Враховуючи клінічну значущість виявлення мутацій гена NOTCH1, удосконалення методів їх виявлення має суттєве практичне значення.

Мета: удосконалити метод виявлення мутацій гена NOTCH1 для виявлення хворих на В-ХЛЛ групи ризику.

Об'єкт і методи. Дослідження проведені у групі 237 хворих на В-ХЛЛ. Діагноз встановлений на підставі клініко-гематологічних даних та імунофенотипування лімфоцитів периферичної крові. Для детекції мутацій запропоновано метод виявлення делецій с.7544_7545delCT за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі з використанням інтеркалюючого барвника SYBR Green, який має певні переваги над альельспецифічною ПЛР. Результати підтверджені даними прямого секвенування.

Результати. Чутливість запропонованого методу визначили, проводячи ампліфікацію позитивного зразка з мутацією гена NOTCH1 з послідовним розведенням ДНК (50; 10; 2; 0,4 і 0,08 нг). Проаналізована ДНК пацієнта з переважанням лейкемічних клітин у периферичній крові (загальний лейкоцитоз 112 г/л, 85% лімфоцитів, що експресували антигени CD19, CD5, CD23). Ампліфікація мутантного алеля виявлена в усіх зразках, включаючи і 0,08 нг ДНК, що відповідало приблизно 10% мутантного алеля від загальної кількості ДНК. Аналіз кривої плавлення показав, що амплікони, які містять делецію с.7544_7545delCT, плавляються при температурі 91 °C у вигляді одного піку. Коефіцієнт кореляції для стандартної кривої ампліфікації мутантного гена NOTCH1 становив 0,984, а ефективність ампліфікації — 97,6%. Коефіцієнт кореляції для стандартної кривої ампліфікації гена b2-мікроглобуліну становив 0,978, ефективність ампліфікації — 95,0%.

Таким чином, ген b2-мікроглобуліну може бути використаний як референтний при визначенні делеції с.7544_7545delCT гена NOTCH1.

Делеція гена була наявна у 31 (13,1%) із 237 хворих. NOTCH1-мутації виявляли переважно у хворих з немутованими генами важких ланцюгів імуноглобулінів (у 30 із 31 хворого), з високим ініціальним лейкоцитозом, наявністю В-симптомів і гіперпластичного синдрому при діагностиці захворювання.

Наявність мутацій NOTCH1 впливала на тривалість безрецидивної виживаності хворих (PFS). Медіана PFS становила 43 та 49 міс у хворих з та без мутацій NOTCH1 відповідно; $p = 0,036$. Крім того, тривалість PFS залежала від рівня експресії мутантного NOTCH1. За показниками DC_T обстежені хворі були розділені на три підгрупи (значення $DC_T <$ середнього значення — стандартне відхилення (SD); $>$ середнього значення +SD; знаходяться на проміжному рівні). Медіана PFS становила 16 міс серед хворих із високим рівнем експресії NOTCH1 ($DC_T < 2,52$; середнє значення —SD), 49 міс — серед хворих з низьким рівнем експресії NOTCH1 ($DC_T > 5,34$; середнє значення +SD) та 36 міс — серед хворих із проміжними показниками DC_T ($p = 0,022$).

Висновки. Запропонований метод дозволяє удосконалити діагностику хворих на В-ХЛЛ і визначити групи ризику, які потребують нових підходів до терапії.

ВИКОРИСТАННЯ ПАНЕЛІ ЦИРКУЛЮЮЧИХ МІКРОРНК ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ЧУТЛИВОСТІ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ЛЮМІНАЛЬНОГО Б ТА БАЗАЛЬНОГО ПІДТИПІВ ДО НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ

Т.В. Борікун, Н.Ю. Лук'янова, В.Ф. Чехун

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна
E-mail: tborikun@gmail.com

Використання малоінвазивних методик визначення чутливості злоякісних новоутворень до медикаментозного лікування — один із новітніх трендів світової медицини. Численні дослідження показали значущість циркулюючих мікроРНК для прогнозу відповіді раку молочної залози (РМЗ) на монотерапію хіміопрепаратами, що дозволило активно впроваджувати цей аналіз у клінічну практику. Проте актуальним є пошук та підбір панелей мікроРНК для визначення чутливості пухлин до поліхіміотерапії, зокрема антрацикліновмісної.

Мета: ідентифікувати панелі циркулюючих мікроРНК, асоційованих із чутливістю РМЗ люмінального Б та базального підтипів до антрацикліновмісної терапії.

Матеріали та методи. У дослідження залучено 305 хворих на РМЗ II–III стадії люмінального Б та базального молекулярного підтипу. Середній вік хворих становив $59,8 \pm 12,1$ року. Пацієнтки отримували неоад'ювантну хіміотерапію (НХТ) за схемою АС, ТАС, ФАС та САФ. Залежно від відповіді на лікування усіх пацієнтів розподілено на групи з чутливими (повна або часткова регресія) та з резистентними пухлинами (стабілізація та прогресія пухлинного процесу). Експресію мікроРНК в сироватці крові визначали за допомогою ЗТ-ПЛР у реальному часі після встановлення діагнозу до початку лікування. Дослідження проводили у трьох повторностях, порівняльний аналіз здійснювався за допомогою Т-тесту.

Результати. Встановлено зв'язок експресії циркулюючих мікроРНК-205, -21, -200b, -375 та -182 з чутливістю РМЗ люмінального Б та базального підтипів пухлин до НХТ за антрацикліновмісними схемами. Визначено, що у хворих на РМЗ люмінального Б та базального підтипу із чутливими пухлинами показники мікроРНК-205 та -200b були на 20 та 25% вище, а рівні мікроРНК-21, -375 та -182 на 30; 27 та 18% нижчі відповідно порівняно з показниками пацієнтів із резистентними новоутвореннями. Крім того, показано, що у пацієнток з РМЗ люмінального Б та базального підтипу з повною регресією пухлин показники циркулюючих мікроРНК-205, -21, -200b, -375 та -182 у 98% були $> 2,9$; $< 2,0$; $> 1,6$; $< 0,1$ та $< 0,7$ ум. од. відповідно, в той час як у пацієнток з прогресією пухлинного процесу аналогічні показники становили $< 0,5$; $> 6,0$; $< 0,7$; $> 1,0$ та $> 2,0$ ум. од. відповідно.

Висновки. Отримані дані свідчать про доцільність використання панелі мікроРНК-205, -21, -200b, -375 та -182 для визначення чутливості РМЗ люмінального Б та базального підтипів до НХТ.

МІНІМАЛЬНА ЗАЛИШКОВА ХВОРОБА: ЗВ'ЯЗОК З ГІПОКСІЄЮ ПЕРВИННОЇ ПУХЛИНИ

Л.М. Бубновська¹, С.П. Меренцев², Д.С. Осинський²

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України

²Київський міський клінічний онкологічний центр, Київ, Україна
E-mail: osinskysp12@ukr.net

Проблема ефективного лікування хворих на злоякісні пухлини шлунково-кишкового тракту, зокрема на рак шлунка (РШ), все ще по-

требує радикального вирішення. Рання дисемінація пухлинних клітин (ДПК) з первинного новоутворення, зокрема у периферичну кров та кістковий мозок (КМ), є головною причиною несприятливого перебігу захворювання, навіть за умов радикального оперативного втручання. Наявність таких прихованих пухлинних клітин у хворого після радикальної операції позначається як мінімальна залишкова хвороба. Проблема мінімальної залишкової хвороби при солідних пухлинах є сьогодні однією з центральних в онкології як експериментальній, так і клінічній. Гіпоксія, як відомо, є головною характеристикою мікрооточення первинної пухлини і відіграє принципову роль в пухлинній прогресії, зокрема метастазуванні. Роль первинної пухлини та самих пухлинних клітин, що її «полишають» і спрямовують до КМ та інших тканин і органів, у розвитку рецидивів і метастазів все ще не зовсім з'ясована.

Мета: пошук асоціації між рівнем гіпоксії первинної пухлини та появою ДПК в КМ хворих; оцінка впливу гіпоксії на виживаність хворих на РШ.

Об'єкт і методи. До дослідження залучено 167 хворих, прооперованих з приводу первинного РШ. Пацієнти не отримували передопераційної терапії. Усі хворі були сповіщені про дослідження та дали свою згоду на використання операційного матеріалу. Пухлинні клітини в КМ визначали імуноцитохімічним методом на цитоспінних препаратах. Зразки КМ визначали як «позитивні», якщо на 10^6 мононуклеарів реєстрували ≥ 1 ЦК⁺-клітин. Рівень гіпоксії пухлини оцінювали за допомогою ^{31}P ЯМР-спектроскопії перхлорних екстрактів на ЯМР-спектрометрі Bruker 400MHz (Widebore Ultrashield, AV-400 electronics, Germany). Гіпоксія визнана як сильна та середня при значенні $\text{PME}/\text{P}_i < 1,4$ та як помірна та слабка — при $\text{PME}/\text{P}_i > 1,4$.

Результати. Сильна та середня гіпоксія мала місце в 75,0% пухлин хворих, в КМ яких були наявні ДПК, тоді як помірна і слабка — лише у 32,2% пухлин у пацієнтів із ДПК ($p < 0,01$). Вірогідність появи пухлинних клітин в КМ хворих категорії M0 зростає в 11,4 раза ($\text{OR } 11,4$; 95% довірчий інтервал 2,71–47,89; $\chi^2 = 12,3$; $p < 0,001$), якщо пухлина характеризується сильною та середньою гіпоксією. Загальна виживаність хворих категорії M0 з наявністю ДПК у КМ виявилася нижчою, ніж у хворих із категорією M0 без ДПК ($p = 0,0497$). При аналізі загальної виживаності для всіх хворих, тобто з категоріями M0 та M1, різниця була статистично недостовірною ($p > 0,05$).

Висновки. Наявність ДПК корелює з рівнем гіпоксії первинної пухлини: чим вищий рівень гіпоксії, тим вірогідніша наявність ДПК у КМ. Отримані дані підтвердили ключову роль гіпоксії у формуванні агресивності пухлини та стимуляції метастазування, зокрема у дисемінації пухлинних клітин з первинного вузла та надходження їх у КМ. Виявлення ДПК у КМ свідчить про можливу необхідність втручання у хворих категорії M0 ад'ювантної хіміотерапії, тобто корекції стандартної терапії, що могло б поліпшити результати лікування. Визначення ДПК у хворих на РШ може бути важливим показником для призначення індивідуального лікування, особливо для хворих категорії M0.

ПОКАЗНИКИ РЕДОКС-СТАНУ КРОВІ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ МАРКЕРИ ПРОГНОЗУ ПЕРЕБІГУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

А.П. Бурлак¹, І.І. Ганусевич¹, С.В. Вірко¹,
І.М. Мотузюк², О.І. Сидорчук²

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.С. Кавецького НАН України

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна
E-mail: iganus2013@gmail.com

У жінок в постменопаузальний період рівень циркулюючого естрогену у сироватці крові й тканинах молочної залози знижений, але частота розвитку раку молочної залози (РМЗ) залишається високою. Естрогени та їх метаболіти порушують редокс-баланс в органах та крові шляхом посилення генерування супероксидних радикалів (СР), які мають сигнальні та пошкоджувальні ефекти. У період менопаузи в організмі жінок підвищується рівень заліза, яке накопичується в результаті зупинки кровотрату і деградації залізовмісних білків, відбуваються порушення редокс-стану, депонування і регуляції рівня заліза. Матриксні металопротеїнази (ММП) — редокс-регульовані ферменти, які відповідають за протеолітичне розщеплення міжклітинного матриксу і активацію низки цитокінів у процесах метастазування. Зазначені фактори є ключовими для виживаності пухлинних клітин та можуть призводити до прогресування РМЗ.

Мета: дослідити рівні церулоплазміну (ЦП), трансферину (ТФ), NO-гемоглобіну (NO-Hb), метгемоглобіну (MetHb), супероксид- та NO-генеруючої активності нейтрофілів і активності ММП-2 та -9 у периферичній крові хворих на РМЗ II–III стадії залежно від гормонорезепторного статусу пухлин.

Об'єкт і методи. Досліджено кров хворих на РМЗ у репродуктивному і постменопаузальному віці. Рівень ЦП, ТФ, «вільного» заліза, гемохромів, MetHb, NO-Hb та убісемінону вимірювали методом

електронного парамагнітного резонансу (ЕПР) за умов низькотемпературного режиму (77 °К), швидкість генерування СР нейтрофілами — за умов кімнатної температури з використанням спінового підсилювача TEMPO-Н («Sigma»), NO-генеруючу активність нейтрофілів крові — з використанням технології Spin Traps за умов температури 77 °К. Рівень активності желатинази у сироватці крові визначали методом зимографії у поліакриламідному гелі на основі SDS-електрофорезу білків.

Результати. Виявлено, що у пацієнок репродуктивного віку і в постменопаузальний період з позитивним за естрогеном та прогестероном (ER^+/PR^+) і негативним (ER^-/PR^-) статусом пухлин рівень ЦП перевищував значення, характерні для донорів ($p < 0,05$), а рівень ТФ був достовірно нижчим. Вміст NO-Hb у крові хворих на РМЗ у постменопаузальний період з ER^-/PR^- статусом пухлин високий порівняно із донорами і прямо корелює з NO-генеруючою активністю нейтрофілів ($r = 0,56$; $p < 0,05$). Активність ММП-9 у сироватці крові хворих з ER^-/PR^- статусом новоутворення у 3,3 раза достовірно перевищує таку у пацієнок з ER^+/PR^+ статусом. У крові 78% хворих на РМЗ у постменопаузальний період з ER^-/PR^- статусом виявлено зростання вмісту метаболітів естрогенів — хінонів і убісемінону, рівень останніх прямо корелює зі стадією пухлинного процесу ($r = 0,58$; $p < 0,05$). Встановлено, що нейтрофіли у крові хворих репродуктивного віку ER^+/PR^+ і ER^-/PR^- статусів генерують СР зі швидкістю, яка відповідно у 9 і 18 разів, а NO — більше ніж у 12 разів перевищує таку у донорів.

Висновки. Виявлено порушення редокс-стану крові хворих на РМЗ залежно від гормонорезепторного статусу пухлин. Показники редокс-статусу крові є потенційними маркерами перебігу РМЗ.

СИСТЕМА ПІДТРИМКИ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ ПРИ ВИБОРІ ТАКТИКИ ХІМІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

О.О. Гаращенко¹, В.К. Антонов², В.Ф. Коноваленко¹

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.С. Кавецького НАН України

²Національний авіаційний університет, Київ, Україна
E-mail: harashchenko@gmail.com

Рак грудної залози (РГЗ) — найпоширеніше онкологічне захворювання серед жіночого населення — посідає перше місце у захворюваності й смертності жіночого населення світу. Запровадження сучасних методів діагностики і лікування хворих на РГЗ дозволило досягти певних успіхів у боротьбі з ним. Хіміотерапія (ХТ) є одним з високоефективних методів лікування хворих на РГЗ, але персоналізація вибору ефективних схем лікування залишається невирішеним питанням.

Мета: розробити підходи щодо підвищення ефективності лікування хворих на РГЗ шляхом персоналізації стандартних схем поліхіміотерапії (ПХТ) з урахуванням рівня циркулюючих в сироватці крові miRNA, асоційованих із чутливістю до ПХТ.

Об'єкт і методи. У роботі застосовано метод математичного моделювання, створено концептуальну модель, проведено її формалізацію та перетворено на математичну модель. Перевірку адекватності моделі проводили із застосуванням програмного комплексу Fortran 2018.

Результати. На основі аналізу даних літератури які маркери чутливості/резистентності пухлин грудної залози до препаратів (доксорубіцин, паклітаксел, доцетаксел, флуороурацил, циклофосфамід, епірубіцин і метотрексат), які входять у стандартні протоколи лікування, вибрано патерн з 10 miRNA (200c, 205, 30a, 155, 25–3p, 27a, 663, 335, 139–5p і 497), циркулюючих у сироватці крові хворих на РГЗ. Розроблено математичну модель розрахунку ефективності стандартних схем ХТ за показником рівня експресії вибраних miRNA. Проведено симуляцію роботи математичної моделі із застосуванням програмного комплексу Fortran 2018. На основі даних, отриманих при симуляції роботи математичної моделі, проведено оптимізацію розрахункових параметрів моделі.

Висновки. Як маркери чутливості/резистентності пухлин грудної залози до ХТ вибрано патерн з 10 miRNA. Розроблено математичну модель прогнозу ефективності стандартних схем ПХТ у конкретної хвороби.

ТЕХНОЛОГІЯ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ЛЕЙКЕМІЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ДЛЯ ТАРГЕТНОЇ ТЕРАПІЇ ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

Д.Ф. Глузман, Л.М. Скляренко, Т.С. Іванівська, О.О. Фільченко,
М.П. Завелевич, С.В. Коваль, А.С. Поліщук

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.С. Кавецького НАН України, Київ, Україна

Різні форми онкогематологічних захворювань є клональними процесами, що виникають внаслідок злочисної трансформації однієї клітини. Лейкемічні стовбурові клітини (ЛСК) характеризуються нестабільністю геному, підвищеною здатністю до самопідтримання, порушенням диференціювання та посиленою проліферативною активністю. Саме ЛСК та експресовані в них гени, а не звичайні субстратні лейкемічні клітини, мають стати головною мішенню нових методів терапії хворих.

Мета: для ідентифікації ЛСК при проведенні ранньої та диференційної діагностики різних форм лейкозів відповідно до нової класифікації ВООЗ (2017) передбачається за допомогою імуноцитохімічного аналізу та протокової цитометрії провести вивчення диференційних та лінійно-специфічних маркерів, що систематизовані у спеціально підібраній панелі.

Об'єкт і методи. Клітини кісткового мозку та периферичної крові хворих на гострі мієлоїдні та лімфоїдні лейкози (ГМЛ та ГЛЛ), різні форми мієлодиспластичних синдромів (передлейкозів), пацієнтів із хронічним мієлолейкозом (ХМЛ) у хронічній фазі та стадії бластного кризу (БК ХМЛ). Для ідентифікації ЛСК використані панелі МкАт, які значно ширші ніж запропоновані раніше міжнародними експертами ВООЗ з метою класифікації та діагностики тих чи інших форм лейкозів.

Результати. Встановлено, що ідентифікація ЛСК при ГМЛ можлива при використанні МкАт до антигенів CD34, CD38, CD90, CD96, CD117, CD123, CD71, CD366 та CD371. Кількісний вміст ЛСК при ГЛЛ може бути визначений при застосуванні МкАт до антигенів CD34, CD38, CD10, CD19 та CD79a. Ідентифікація ХМЛ у хронічній фазі захворювання можлива при виявленні клітин з імунофенотипом CD34⁺CD38⁺CD45RA⁺D71⁺HLA-DR⁺. Питання ідентифікації ЛСК у хворих на ХМЛ вже зараз набуває особливого значення для підтвердження ефективності таргетної терапії із застосуванням інгібіторів тирозинспецифічних протеїнкіназ нового покоління. ЛСК при мієлодиспластичних синдромах мають імунофенотип: CD34⁺CD38⁺CD45RA⁺CD90⁺CD99⁺IL1RAP⁺CD366⁺Lin⁻. Перші спроби ідентифікації ЛСК у хворих онкогематологічного профілю були зроблені співробітниками відділу онкогематології ІЕПОР НАНУ у 2015–2017 рр. у процесі виконання прецедентних діагностичних досліджень у 6149 хворих на різні форми гемобластозів, які проходили лікування в онкогематологічних відділеннях лікарень міста Києва та більшості областей України.

Висновки. Запропонована інноваційна технологія ідентифікації ЛСК в кістковому мозку та периферичній крові хворих онкогематологічного профілю поступово знаходить визнання. Про це свідчить присудження її авторам I місця на Всеукраїнському фестивалі інноваційних технологій (Київ, 16 травня 2019 р.), на якому було представлено 145 інноваційних проєктів у різних галузях науки і технологій. Це обнадійливий початок, враховуючи, що в передових країнах Заходу вже проходили II–III стадію клінічних випробувань нові таргетні препарати, спрямовані на елімінацію ЛСК при різних формах гемобластозів та збереження при цьому поліпотентних гемопоетичних стовбурових клітин, необхідних для відновлення нормального кровотворення.

ЗВ'ЯЗОК ЕКСПРЕСІЇ CD44 З АГРЕСИВНІСТЮ ПЕРЕБІГУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

С.М. Грибач^{1,2}, Н.Ю. Лукьянова¹, В.Ф. Чехун¹

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

²КЗ КОР «Київський обласний онкологічний диспансер», Київ, Україна
E-mail: sergadoc1975@ukr.net

Рак молочної залози (РМЗ) займає одне з перших місць у структурі захворюваності жінок злоякісними пухлинами; частота РМЗ має тенденцію до зростання серед хворих у постменопаузальний період.

Мета: дослідити експресію маркера міжклітинної адгезії CD44 у пухлинних клітинах та оцінити її зв'язок із показниками виживаності хворих у постменопаузальний період з РМЗ та з метаболічним синдромом (МС).

Об'єкт і методи. У дослідження були включені 129 хворих у постменопаузальний період з РМЗ (з МС 76 хворих, без МС — 53). При дослідженні використані клінічні, імуногістохімічні та статистичні методи.

Результати. Встановлено, що у хворих на РМЗ I–II стадії з МС була лише тенденція до збільшення кількості пухлин з фенотипом CD44⁺, а достовірні зміни експресії цього білка спостерігалися у хворих з III стадією захворювання; частота CD44⁺ пухлин у хворих з МС становила 24,8%, що перевищувало частоту CD44⁺ пухлин у хворих без МС — 13,2%. При аналізі розподілу хворих на РМЗ залежно від кількості уражених метастазами лімфатичних вузлів показано, що саме за наявності МС та ураження 1–8 лімфатичних вузлів кількість CD44⁺ пухлин була найбільшою і становила 33,3%. У пухлинах хворих без МС спостерігали тенденцію до збільшення експресії CD44 при ураженні регіонарних лімфатичних вузлів. Зазначимо, що за умови МС⁺ спостерігали пухлини і без експресії CD44, що вказує на існування інших факторів, які спричиняють регіонарне метастазування.

При аналізі показників загальної та безрецидивної виживаності хворих із наявністю/відсутністю МС встановлено достовірне зниження показників 5-річної загальної виживаності на 17,9% у хворих з МС з фенотипом CD44⁺ порівняно із хворими з фенотипом CD44⁻. Натомість у хворих без МС виявлено лише тенденцію до зниження показників 5-річної загальної виживаності при CD44⁺ новоутвореннях. Певні відмінності нами встановлено і при дослідженні показників безре-

цидивної виживаності пацієнок з РМЗ з МС залежно від показників експресії CD44. Зокрема, 3-річна безрецидивна виживаність пацієнок з РМЗ з МС була вищою за відсутності експресії CD44 у пухлинних клітинах. Рецидиви захворювання у групі пацієнок з МС із CD44⁺ пухлинами визначали у 1,7 раз частіше, ніж у хворих без МС.

Висновки. Встановлений зв'язок експресії CD44 з показниками виживаності хворих свідчить про можливість використання цього маркера для прогнозування агресивності перебігу РМЗ у хворих з МС.

РОЗРОБКА СИСТЕМИ СКРИНІНГУ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

І.Я. Гушул

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет»,

Чернівці, Україна

E-mail: ivanhushul@ukr.net

Щороку у світі виявляють близько 12 млн осіб, які вперше захворіли на рак. Близько 7 млн помирають від цієї хвороби. Згідно з оцінками експертів, у 2030 р. на злоякісні новоутворення (ЗН) захворіють близько 20 млн осіб. У структурі захворюваності на ЗН перше місце посідають новоутворення органів травлення — 28,0%. Показник річної летальності при раку шлунка становить — 59,5%; смертність хворих на рак шлунка та ободової кишки знаходиться відповідно на третьому та четвертому місцях у структурі смертності від ЗН. Тенденція до підвищення частоти виникнення новоутворень органів травлення та смертності від них, а також незадовільні віддалені результати лікування диктують необхідність розробки скринінгових програм, спрямованих на профілактику раку.

Мета: розробити анкету-опитувальник та ідентифікувати фактори ризику виникнення ЗН шлунково-кишкового тракту.

Об'єкт і методи. Пацієнти зі ЗН шлунково-кишкового тракту. Клінічний, клініко-генеалогічний, імунологічний, молекулярно-генетичний, статистичний методи.

Результати. На підставі даних літератури, а також результатів власних досліджень розроблено анкету-опитувальники, які враховують близько 120 факторів, асоційованих із виникненням ЗН шлунково-кишкового тракту. Аналіз анамнестичних даних 26 пацієнтів чоловічої статі (14 пацієнтів із раком товстої кишки та 12 пацієнтів із раком шлунка) встановив наявність у 40,0% обтяженого сімейного анамнезу. У 76,9% хворих відзначають в анамнезі професійні шкідливості та куріння, 38,5% хворих регулярно вживали алкоголь. Усі обстежені особи чоловічої статі не дотримувалися збалансованого раціону харчування.

Оцінивши фактори ризику за результатами опитування групи із 23 жінок, у 11 (47,8%) пацієнок визначили обтяжений спадковий анамнез. У 78,2% хворих жінок відзначали надмірну масу тіла, що вказує на наявність метаболічного синдрому. 21,7% пацієнок протягом життя зазнали впливу випромінювання.

Висновки. Подальше вивчення факторів ризику, а також застосування сучасних неінвазивних підходів до скринінгу дозволить розробити алгоритм оцінки ризику розвитку ЗН шлунково-кишкового тракту.

ВИКОРИСТАННЯ ЦИРКУЛЮЮЧИХ мікроРНК ДЛЯ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ — ПЕРШІЙ КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД

М.С. Загрітчук¹, О.О. Підпригора¹, Н.В. Малишок², О.Ю. Усенко¹

¹Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАНМ України

²Клініка персоналізованого дизайну, діагностики і терапії

«Онкогероностика», Київ, Україна

E-mail: shalimov-org@ukr.net

Частота захворювання на злоякісні новоутворення (ЗН) підшлункової залози становить 5–12 випадків на 100 тис. населення з тенденцією до підвищення. Хіміотерапія є основним методом лікування хворих на рак підшлункової залози (РПЗ), особливо на пізніх стадіях, однак ефективність її застосування значно варіює і не перевищує 20–30%. Наведене переконливо обґрунтовує необхідність розроблення підходів до персоналізованого лікування хворих на РПЗ та пошуку предиктивних біомаркерів, асоційованих із чутливістю пухлин до цитостатиків.

Мета: оцінити інформативність використання панелі циркулюючих мікроРНК для визначення індивідуальної чутливості хворих на РПЗ до хіміотерапевтичних препаратів.

Об'єкт і методи. У дослідження були включені 22 пацієнти з РПЗ II–III стадії помірного ступеня диференціювання: по 11 пацієнтів в основній групі та у групі порівняння. Ад'ювантну хіміотерапію (АХТ) починали через 3–4 тиж після хірургічного втручання. У пацієнтів основної групи визначали індивідуальну чутливість до хіміопрепаратів шляхом дослідження показників експресії панелі циркулюючих онкогенних та онкосупресорних мікроРНК (-126, -21, -182, -205, -200b). Експресію мікроРНК вивчали за допомогою ЗТ-ПЛР в реальному часі. Дослідження проводили у трьох повторах, порів-

няльний аналіз здійснювався за допомогою t-тесту, кореляційний аналіз проводили із застосуванням коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

Результати. При аналізі показників експресії досліджених циркулюючих мікроРНК визначено, що в основній групі 7 (63,6%) пухлин були чутливими до гемцитабіну, 4 (36,4%) — до терапії за схемою FOLFIRINOX. У групі порівняння гемцитабін отримували 9 (81,8%) хворих, терапію за схемою FOLFIRINOX — 2 (18,2%). Дослідження рівня СА 19–9 у крові хворих основної групи після 1-го курсу АХТ показало зниження цього показника до референтних значень у 7 (63,6%) хворих, зниження на 70 і 80% — у 2 (18,2%). У групі порівняння зниження рівня СА 19–9 на 100; 80 та 70% відзначали відповідно у 4 (36,4%); 2 (18,2%) та 1 (9,0%) хворого, а підвищення цього показника — у 2 (18,2%) пацієнтів. Аналіз показників безрецидивної виживаності, проведений на основі даних комп'ютерної томографії органів черевної порожнини, встановив відсутність ознак рецидиву у 8 (72,7%) хворих основної групи, у 3 (27,3%) пацієнтів відзначено появу збільшених лімфовузлів та віддалених метастазів в печінці або в легенях. У групі порівняння ознаки рецидиву були відсутні у 5 (45,5%) хворих, в той час як наявність метастатичного ураження визначалась у 6 (54,5%) пацієнтів.

Висновки. Отримані дані свідчать про доцільність використання створеної панелі мікроРНК для прогнозування індивідуальної чутливості до стандартних схем АХТ у хворих на РПЗ та необхідність подальших досліджень у цьому напрямку.

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНЯ мРНК NANOG В ПУХЛИННІЙ ТКАНІНІ У ХВОРИХ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Т.В. Задворний, Н.Ю. Лук'янова, В.Ф. Чехун

*Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна
E-mail: tito132007@ukr.net*

З метою визначення стратегії лікування в кожному конкретному випадку необхідним є прогнозування агресивності перебігу раку передміхурової залози (РПЗ). Перспективним у цьому плані вважається використання маркера NANOG, що відіграє провідну роль у канцерогенезі та прогресії деяких злоякісних новоутворень. Водночас значення NANOG у прогнозуванні агресивності перебігу РПЗ залишається недостатньо вивченим.

Мета: дослідити рівень мРНК NANOG у пухлинній тканині хворих на РПЗ та проаналізувати можливість використання як маркера перебігу захворювання.

Об'єкт і методи. У дослідження залучено 70 хворих на РПЗ ІІ–ІІІ стадії, які перебували на лікуванні в Національному інституті раку М03 України протягом 2015–2017 рр. Середній вік хворих становив $62,7 \pm 4,6$ року. Для дослідження експресії мРНК NANOG у пухлинних клітинах застосовано метод зворотньо-транскрипційної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі з використанням комерційного набору TaqMan MicroRNA Assay (ThermoScientific, США). Для обробки результатів використовували програму Statistica 6.0.

Результати. Аналіз рівня мРНК NANOG у пухлинній тканині хворих на РПЗ виявив гетерогенний характер експресії зазначеного маркера з середнім показником $4,18 \pm 0,65$ ум. од. та індивідуальними коливаннями від $0,11 \pm 0,03$ до $15,24 \pm 0,36$ ум. од. З метою визначення ролі NANOG у формуванні ступеня злоякісності РПЗ усіх хворих було розподілено на дві групи: 1-ша група із середнім рівнем мРНК NANOG $2,12 \pm 0,16$ ум. од. та 2-га група — $8,68 \pm 1,24$ ум. од. Встановлено існування кореляційних зв'язків між рівнем мРНК NANOG у пухлинній тканині хворих на РПЗ досліджуваних груп і такими клініко-патологічними характеристиками, як доопераційний рівень ПСА в сироватці крові ($r = 0,58$ та $r = 0,64$ відповідно), розмір новоутворення ($r = 0,42$ та $r = 0,72$ відповідно), наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах ($r = 0,70$ та $r = 0,75$ відповідно).

Висновок. Отримані результати свідчать про участь NANOG у формуванні ступеня злоякісності РПЗ, що свідчить про необхідність подальших досліджень з метою його використання як маркера прогнозування агресивності перебігу захворювання.

ВИЗНАЧЕННЯ ПОЛІАМІНІВ В КРОВІ ТА СЕЧІ ЯК НОВИЙ ПІДХІД ДО ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПУХЛИН ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

С.П. Залсток, О.А. Кленов, С.В. Гоголь, В.В. Бентрад, Е.О. Стаховський, Ю.В. Вітрук, Б.О. Гречко

*Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна
E-mail: sophiazalstok@ukr.net*

У більшості країн Європи та Америки рак передміхурової залози (РПЗ) посідає перші місця у структурі онкологічної захворюваності чоловіків. На сьогоднішній день скринінгу РПЗ широко використовується визначення рівня в сироватці крові простатичного специфічного ан-

тигену (ПСА). Проте ПСА-тест недостатньо чутливий і специфічний. Тому вкрай важливим є пошук і розроблення нових більш чутливих маркерів. Особливої уваги як потенційні маркери для диференційної діагностики РПЗ заслуговують поліаміни (ПА).

Мета: дослідити рівні сперміну та інших ПА у крові та сечі хворих на РПЗ, доброякісні пухлини передміхурової залози (ДППЗ), умовно здорових чоловіків та оцінити можливість застосування ПА як позапухлинних маркерів РПЗ.

Об'єкт і методи. Рівні ПА (путресцину, спермідину, сперміну, їх ацетильованих форм) досліджено у крові та сечі 120 хворих на РПЗ, 30 хворих на ДППЗ, 30 умовно здорових чоловіків (група контролю). Визначення ПА проводили методом ВЕРХ та методом ELISA. Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної статистики із застосуванням стандартних ліцензійних комп'ютерних програм Statistica 6.0, Microsoft Excel, ANOVA «Statistica».

Результати. Встановлено, що рівні сперміну в крові хворих на РПЗ суттєво нижчі порівняно зі здоровими чоловіками та хворими на ДППЗ. При прогресуванні хвороби (від індолентного до агресивного раку) у крові підвищується рівень спермідину та зростає величина молярного співвідношення спермідин/спермін. У крові хворих на РПЗ, на відміну від здорових чоловіків та хворих на ДППЗ, виявлено N1, N12-діацетилспермін. Рівні сперміну у сечі хворих на РПЗ були у 7–34 рази нижчими, ніж у здорових чоловіків, та у 5–13 разів нижчими, ніж у хворих на ДППЗ.

Висновок. Визначення ПА у крові та сечі доцільно включити до переліку методів обстеження пацієнтів із пухлинами передміхурової залози, що дозволить удосконалити диференційну діагностику РПЗ і ДППЗ та сприятиме індивідуалізації лікування.

ХАРАКТЕР ДЕПРЕСИВНИХ ТА ТРИВОЖНИХ РЕАКЦІЙ У ЖІНОК З РАКОМ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ, ЯЄЧНИКА І ШИЙКИ МАТКИ ДО ТА В ПРОЦЕСІ ПРОТИПУХЛИННОГО ЛІКУВАННЯ

О.В. Керусова, С.І. Міняйло, О.П. Кузьменко, І.В. Шермет

*Національний педагогічний університет ім. М.П. Драгоманова, Київ, Україна
E-mail: Valeolog2016@gmail.com*

В останні десятиріччя в онкології з'явився новий напрямок, пов'язаний з вивченням особливостей психічних та психологічних розладів хворих на рак — психоонкологія. Психоонкологія вивчає психологічні, поведінкові та соціальні фактори, які можуть впливати на перебіг онкологічного процесу. Особливої актуальності набувають дослідження психоемоційної складової у жінок репродуктивного віку з раком грудної залози (РГЗ), яєчника (РЯ) та шийки матки (РШМ), лікування яких пов'язане з можливою екстирпацією цих органів. Вважається, що захворювання на РГЗ, РЯ та РШМ навіть в низці інших онкологічних захворювань відрізняється великою психологічною травматичністю. Це зумовлено не тільки страхом перед хворобою, виникненням загрози життю, крахом планів, а й необхідністю проведення складної операції, яка формує так званий фемінічний фактор, що включає страх втрати жіночності та можливої вагітності у зв'язку зі втратою органів, які їх символізують.

Мета: дослідити особливості психоемоційних показників (депресії, тривоги) у жінок з РГЗ, РЯ та РШМ до та в процесі протипухлинного лікування.

Об'єкт і методи. Об'єктом досліджень були зміни депресивних і тривожних реакцій у жінок з діагностованим злоякісним процесом до лікування і в процесі протипухлинної терапії. Для оцінки змін психологічного статусу хворих застосовували методику анкетування з використанням госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS). У дослідженнях брали участь 30 пацієнок зі злоякісними пухлинами: у 17 діагностованих РГЗ ($T_2N_0M_0$ – $T_3N_1M_0$), у 13 — РЯ або РШМ ($T_2N_1M_0$ – $T_3N_1M_0$). Як група порівняння тестували 8 пацієнок із доброякісними утвореннями грудної залози, яєчників і шийки матки. Результати досліджень вираховували з використанням критерію Пірсона (χ^2).

Результати. Встановлено, що найвищі показники депресивних і тривожних реакцій спостерігалися у жінок репродуктивного віку при усвідомленні діагнозу, незалежно від локалізації злоякісного процесу: РГЗ — 87,8%, РЯ — 66,3%, РШМ — 61,7%. Ці показники знижувалися після неoad'ювантної поліхіміотерапії (ПХТ) та оперативного втручання, що пов'язане з надією на сприятливий прогноз захворювання (до 73,7; 58,3 та 56,9% відповідно). Застосування ад'ювантної ПХТ супроводжувалося незначним підвищенням показників депресивних і тривожних реакцій за рахунок токсичності терапії та фізіологічної тяжкості їх перенесення (75,1; 65,4; 67,2% відповідно). У жінок із доброякісними новоутвореннями показники депресивних і тривожних реакцій спостерігалися у разі фіброаденоми грудної залози у 6,7% ($p < 0,001$ порівняно з показниками групи РГЗ) і були пов'язані з оперативним втручанням. У осіб з доброякісною патологією малого таза досліджені показники також були достовірно нижчими і становили 10,4% для яєчників та 8,3%

— для шийки матки ($p < 0,05$ порівняно з показниками пацієнток зі злоякісним процесом). Така велика різниця в рівні психологічних показників у жінок зі злоякісними та доброякісними новоутвореннями може свідчити про суттєвий вплив злоякісного процесу на психологічний стан пацієнток, що зумовлює необхідність їх психологічної реабілітації.

Висновки. Рівень показників депресивних і тривожних реакцій у жінок репродуктивного віку з патологічним процесом грудної залози, яєчників та шийки матки був найвищим при встановленні діагнозу. Проведення спеціальних методів лікування (неоад'ювантна та ад'ювантна ПХТ, оперативне втручання) приводило до незначного зниження досліджуваних показників психологічних реакцій. Тому психологічна корекція пацієнток зі злоякісними пухлинами грудної залози та репродуктивних органів є вкрай необхідною на всіх етапах протипухлинної терапії.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ ВИКОРИСТАННЯ ЕрСАМ В ЯКОСТІ ДІАГНОСТИЧНОГО МАРКЕРА ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Л.М. Ковалевська, Е.В. Кашуба, Л.М. Шлапацька, В.Ф. Чехун

*Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна
E-mail: kreyl@yahoo.com*

Рак молочної залози (РМЗ) — досить агресивне захворювання, яке досить швидко «молодає» і вражає все більше жінок активного працездатного віку. Смертність жіночого населення України від цієї патології перевищує 20%, а кількість нових пацієнток, у яких діагностовано РМЗ, перевищує 15 тисяч щороку. Питання ранньої та якісної діагностики, впровадження профілактики залишається актуальним. Важливим для якісної діагностики і подальшого лікування є визначення молекулярних підтипів РМЗ. ЕрСАМ (CD326) (Epithelial Cell Adhesion Molecule) — трансмембранний глікопротеїн I типу — маркер епітеліальних клітин, який поєднує адгезійні та активаційні властивості. ЕрСАМ експресується на базолатеральній поверхні плазматичної мембрани простого, перехідного та псевдобагатощарового епітелію і за нормальних умов опосередковує ріст, диференціювання клітин.

Мета: визначити особливості експресії маркера ЕрСАМ (CD326) у клітинах РМЗ, а також дослідити зв'язок рівня експресії маркера ЕрСАМ з молекулярним підтипом РМЗ.

Об'єкт і методи. У роботі проаналізовано 38 випадків РМЗ різного гістогенезу та молекулярних підтипів. Для дослідження експресії білка ЕрСАМ було направлено МкАт. У всіх випадках у хворих на РМЗ нами виявлено відмінності при спостереженні позитивної реакції експресії ЕрСАМ.

Результати. Вищий рівень експресії ЕрСАМ спостерігався при інвазивній протоковій карциномі порівняно із таким при інвазивній часточковій карциномі молочної залози. Аналіз результатів рівня експресії ЕрСАМ відносно молекулярних підтипів РМЗ свідчив, що найвищий рівень експресії виявлено при люмінальному А молекулярному підтипі, а найнижчий — при HER-2/neu⁺.

Висновки. Найвищий рівень експресії ЕрСАМ РМЗ виявлено у клітинах молочної залози при люмінальному А молекулярному підтипі РМЗ. Показники експресії ЕрСАМ у пухлинних клітинах можуть бути використані як додаткові критерії для встановлення молекулярних підтипів РМЗ.

Дослідження підтримано науково-дослідною програмою Національної академії наук України «Молекулярно-генетичні та біохімічні механізми регулювання клітинних та системних взаємодій у фізіологічних та патологічних умовах» (2017–2021) у рамках дослідницької роботи «Молекулярні біологічні фактори гетерогенності злоякісних клітин і мінливість клінічного перебігу гормонально залежних пухлин» (2.2.5.411, 0117U002034).

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРИ ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДОРΟΣЛОГО НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ В ПІСЛЯЧОРНОБІЛЬСЬКИЙ ПЕРІОД

*С.В. Коваль¹, Д.Ф. Глузман¹, Л.М. Склярченко¹, Т.С. Іванівська¹,
М.П. Завелевич¹, О.О. Фільченко¹, Н.К. Родіонова²*

*¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України*

*²Інститут ядерних досліджень НАН України, Київ, Україна
E-mail: vals@onconet.kiev.ua*

Через більш ніж 30 років після аварії на ЧАЕС залишається нез'ясованим факт тривалого впливу малих доз іонізуючого опромінення на виникнення радіаційно асоційованої онкогематологічної патології у населення, яке постійно проживає в забруднених радіонуклідами областях України.

Мета: для дослідження розподілу основних форм захворювань в загальній структурі онкогематопатології у хворих України впродовж 30 років після аварії на ЧАЕС проведено вивчення архівного матеріалу та верифікація діагнозів у пацієнтів із різними формами пухлинних захворювань кровотворної та лімфоїдної тканини, що досліджувалися в Референтній лабораторії відділу онкогематології ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України впродовж 1996–2015 рр.

Об'єкт і методи. Аналіз питомої ваги різних за своєю природою онкогематологічних захворювань (майже 35% хворих України) був здійснений за певні п'ятирічні періоди (1996–2000 рр., 2001–2005 рр., 2006–2010 рр., 2011–2015 рр.) у 9075 осіб (чоловіків і жінок) із 12 офіційно визнаних радіаційно забрудненими (РЗ), і 13 умовно чистих (УЧ) областей України, які зареєстровані у базі даних відділу онкогематології. Вивчалася динаміка змін частоти таких нозологічних форм: В-клітинного хронічного лімфолейкозу (В-ХЛЛ), неходжкінських лімфом, множинної мієломи, мієлодиспластичних синдромів, гострих лімфобластичних (ГЛЛ) і гострих мієлоїдних лейкозів (ГМЛ), мієлопроліферативних новоутворень (МПН) і хронічного мієлолейкозу. Уточнення діагностичних висновків здійснювалося шляхом перегляду архівних препаратів — мазків із периферичної крові та пунктів кісткового мозку — з урахуванням критеріїв останньої класифікації ВООЗ захворювань кровотворної та лімфоїдної тканин (2017 р.). При цьому використовували статистичні методи обробки і аналізу даних.

Результати. У загальній структурі онкогематопатології у дорослого населення України впродовж 1996–2015 рр. відзначена тенденція до росту питомої ваги В-ХЛЛ (із 19,0 до 28,1%) і незначно виражена тенденція до росту частоти ГМЛ (з 28,5% до 29,5%). Окремий аналіз структури онкогематопатології у хворих РЗ і УЧ областей демонструє чітку тенденцію до росту частоти В-ХЛЛ (в 1,5–1,6 раза) і ГМЛ (в 1,2–1,1 раза) у чоловіків і жінок РЗ областей відповідно. Якщо у чоловіків РЗ областей впродовж 1996–2000 рр. у структурі онкогематологічних захворювань частота В-ХЛЛ і ГМЛ знаходилась майже на одному рівні, то з роками спостерігалось підвищення частоти В-ХЛЛ. У жінок при подібній загальній тенденції до росту частоти В-ХЛЛ і ГМЛ більшою у структурі онкогематопатології була і залишилась питома вага ГМЛ.

Висновки. Отримані дані опосередковано підтверджують гіпотезу щодо визначально різної радіочутливості системи кровотворення у чоловіків і жінок. Зміни у структурі онкогематопатології в період після аварії на ЧАЕС, безумовно, пов'язані з особливостями дії малих доз іонізуючої радіації на різні клітини-мішені. Раніше нами була показана наявність відмінних тенденцій щодо виникнення ГЛЛ і ГМЛ в осіб різної статі, що належали до наймолодшої на момент аварії на ЧАЕС вікової групи (0–4 роки), яка вважається критичною щодо виникнення гострих лейкозів (ГЛ). У загальній структурі ГЛ у чоловіків — ровесників аварії більшою була частка ГЛЛ, що може бути пов'язане із загальним ростом онкогематологічної патології, в основі розвитку якої лежить ураження лімфоїдної клітини-попередниці. Більша частка ГМЛ у структурі ГЛ у жінок — ровесниць аварії може свідчити про ураження стовбурових гемопоетичних клітин і клітин — попередників мієлопоєзу, що зумовлює розвиток ГМЛ і різних форм МПН.

ВИКОРИСТАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ LIQUID BIOPSY ЯК ДОДАТКОВОГО МЕТОДУ ПЕРВИННОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА РАНЬОГО ВІЯВЛЕННЯ РЕЦИДИВУ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ НА КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК

В.В. Костюченко, І.О. Винищенко, О.І. Винищенко

*Медичний інститут Сумського державного університету,
Україна*

E-mail: vitaliiaikos@ukr.net

Колоректальний рак (КРР), за даними GLOBOCAN 2018 р., посідає третє місце за поширеністю серед чоловіків та жінок по всьому світу. Щорічно реєструють близько 1,7 млн нових випадків та 832 тис. смертей від цієї патології. Стратегія персоналізованого лікування, що ґрунтується на визначенні генетичних особливостей пацієнта та власне пухлини, покликана радикально змінити цю картину. В рамках цієї стратегії розробляються нові діагностичні методи, найперспективнішим з яких беззаперечно вважається Liquid Biopsy (LB). В основі методу лежить визначення циркулюючих пухлинних клітин та циркулюючої пухлинної ДНК (цпДНК) в рідинах організму. Проводиться активне вивчення ролі LB у скринінгу, ранній діагностиці рецидиву захворювання та передбаченні відповіді на лікування КРР. Так, у 2012 р. майже одночасно дві незалежні групи дійшли висновку, що поява резистентності до anti-EGFR терапії може бути передбачена шляхом моніторингу в крові появи та зростання рівня цпДНК з мутаціями KRAS. А ретроспективний аналіз даних, отриманих цими групами, показав, що LB з визначенням саме цпДНК, попереджає про рецидив захворювання в середньому за 10 міс до радіологічного прогресу захворювання. Варто зазначити, що вже зараз Food and Drug Administration (FDA) затвердило LB для використання при недрібно-

клітинному раку легені (визначають делецію в екзоні 19 чи заміну в екзоні 21 (L858R) в EGFR для визначення пухлин, чутливих до лікування ерлотинібом). Використання ж LB при KPP потребує подальшого вивчення та стандартизації для активного введення в рутинну практику та персоналіфікації діагностики й лікування пацієнтів із цією патологією.

Мета: з'ясувати можливість використання LB як додаткового методу первинної діагностики та раннього виявлення рецидиву захворювання у хворих на колоректальний рак.

Об'єкт і методи. Після аналізу даних літератури мутацій в генах *KRAS*, *BRAF* та *PIK3CA* були вибрані для кількісного визначення та моніторингу рівня цпДНК у крові пацієнта на різних етапах лікування. Для участі в дослідженні будуть вибрані пацієнти з гістологічно підтвердженим KPP. Учасники будуть розподілені на три однаково за кількістю групи залежно від того, яке лікування їм показано. До 1-ї групи увійшли пацієнти, які готуються до радикальної операції, до 2-ї — пацієнти, яким призначена ад'ювантна хіміотерапія (ХТ), до 3-ї — паліативна ХТ. Для визначення рівня цпДНК у крові буде використано QuantStudio3D Digital PCR System та ThermoFisherScientific kits. Для більш детального аналізу даних та порівняння LB із тканиною біопсією мутацій в генах *KRAS*, *BRAF* та *PIK3CA* будуть також визначені в гістологічних зразках пухлин вибраних пацієнтів.

Результати. На даному етапі доступні результати учасників 1-ї та 3-ї групи. Серед 7 пацієнтів 1-ї групи *KRAS* виявлено у 3 випадках, *BRAF* — у 2, *PIK3CA* — не виявлено. У 2 із 7 пацієнтів зазначені мутації не визначалися. Спостерігалось суттєве зниження рівня цпДНК у крові в післяопераційний період. А серед 4 пацієнтів 3-ї групи *KRAS* було виявлено тільки в 1 випадку, мутації в генах *BRAF* та *PIK3CA* не визначалися. Дані від обох груп співвідносяться з результатами аналізу тканинних зразків. Подальший скринінг та обробка матеріалу необхідні для отримання більш інформативних даних.

Висновки. Враховуючи отримані результати, на жаль, рано робити висновки, але припускаємо, що дані, отримані з допомогою LB: 1) зіставні з результатами тканинної біопсії; 2) можуть бути використані для передбачення раннього рецидиву ККР та 3) появи резистентності до лікування.

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ ERCC1, мікроРНК-200b ТА -21 У ПУХЛИННИХ КЛІТИНАХ ХВОРИХ НА РАК СТРАВОХОДУ

П.С. Крахмальов¹, Н.В. Малишок², С.І. Кіркільєвський¹

¹Національний інститут раку

²Клініка персоналізованого дизайну, діагностики і терапії «Онкотернастика», Київ, Україна

E-mail: ivankrah7@gmail.com

Вдосконалення підходів до лікування хворих на рак стравоходу залишається однією з актуальних проблем онкології у зв'язку з високим рівнем захворюваності та зростанням кількості пацієнтів з резистентними до терапії формами пухлин, що зумовлює необхідність подальших досліджень біологічних аспектів цієї онкологічної патології. У цьому сенсі перспективним є пошук молекулярно-біологічних маркерів, асоційованих з агресивністю перебігу раку стравоходу та відповіддю на лікування.

Мета: дослідити показники експресії ERCC1, мікроРНК-200b та -21 у пухлинних клітинах і визначити можливість їх використання для прогнозування перебігу раку стравоходу.

Об'єкт і методи. Об'єкт дослідження — зразки пухлинної тканини хворих на рак стравоходу. Методи дослідження — імуногістохімічний (дослідження експресії ERCC1); полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (для визначення експресії мікроРНК). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою математичної програми статистики Prizm 4.0.

Результати. Не виявлено достовірних відмінностей експресії ERCC1 мікроРНК-200b та -21 від таких клініко-патологічних особливостей раку стравоходу, як стадія пухлинного процесу, розмір пухлини та наявність метастатичного ураження лімфатичних вузлів. Рівень ERCC1 був 1,5 раза вищим у пацієнтів, які померли протягом 1 року після проведення радикального лікування (191,0 ± 18,6 бала N-Score), порівняно із хворими, які прожили більше 1 року без ознак продовження захворювання (124,4 ± 22,5 бала N-Score).

Аналіз показників експресії мікроРНК-200b та -21 залежно від тривалості життя хворих на рак стравоходу показав наявність тенденції до підвищення їх рівнів у пацієнтів, які прожили більше 1 року без ознак продовження хвороби після радикального лікування. Середні значення мікроРНК-200b становили 2,87 ± 1,65 бала N-Score у пацієнтів, які померли протягом 1 року, та 6,4 ± 2,21 бала N-Score для пацієнтів, які прожили більше 1 року, а показники мікроРНК-21 становили 6,19 ± 2,63 та 9,3 ± 2,14 бала N-Score відповідно.

Суміжна експресія мікроРНК-200b та -21 відрізнялася в групах пацієнтів, які прожили менше 1 року і більше 12 міс після радикального лікування. Референтні значення суміжної експресії мікроРНК-200b

та -21 з високою точністю дозволяють прогнозувати тривалість життя у пацієнтів з раком стравоходу. При значеннях мікроРНК-21 < 5 dCt, незалежно від показників мікроРНК-200b імовірність смерті до 1 року становить 86,2%. Пацієнти, чий показник знаходиться в інтервалі між мікроРНК-200b > 7 мікроРНК-21 > 8 dCt та мікроРНК-200b > 5 і мікроРНК-21 6–10 dCt, характеризуються 100% виживаністю протягом 1 року.

Висновки. Отримані дані свідчать про доцільність використання показників експресії ERCC1 та мікроРНК-200b та -21 у пухлинних клітинах для прогнозування агресивності перебігу раку стравоходу.

ПРОТИПУХЛИННА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЗАСОБІВ БІОТЕРАПІЇ ТА ХІМІОТЕРАПІЇ

О.О. Круць, Г.В. Діденко, В.М. Базас

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології

ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

E-mail: immunomod@ukr.net

Мета: оцінити результативність комбінованого застосування протипухлинних вакцин серії ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького та препарату хіміотерапії в експерименті.

Об'єкти і методи. Дослідження проводили в модельній системі з використанням карциносаркоми Уокер. Використовували протипухлинні вакцини двох типів: аутологічну (АПВ) та ксеногенну (КПВ). АПВ готували на основі білків пухлини та цитотоксичного метаболіту *B. subtilis* B-7724; КПВ — на основі ембріональних білків курки за технологією, розробленою в ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького. Як засіб хіміотерапії застосовували доксорубіцин. Визначали протипухлинну ефективність засобів біо- та хіміотерапії в монорежимі, а також за умови їх поєднання. Проводили визначення прямої та антиліозалежної цитотоксичної активності клітин лімфоїдної та макрофагальної ланок імунітету.

Результати. Розроблено оптимальну схему комбінованої терапії, що включає введення протипухлинних вакцин (АПВ, КПВ) поряд із застосуванням хіміопрепаратів. Поєднане застосування засобів хіміо- та біотерапії зумовлювало уповільнення росту пухлини з 18-ї доби і до кінця експерименту (36-та доба), збільшення середньої тривалості життя тварин (28,0 ± 3,2 проти 14,8 ± 0,8 дб у контролі пухлинного росту). Тобто таку схему застосування препаратів можна вважати дієвим і досить перспективним методом гальмування розвитку злоякісного пухлинного процесу. Збільшення протипухлинної дії може бути зумовлене зменшенням імносупресивного впливу сироватки крові на ефекторні клітини протипухлинного імунітету, що є результатом додаткового сигналу імунній системі (застосування протипухлинних вакцин). У результаті зниженого рівня імносупресії відзначали підвищення цитотоксичної активності лімфоцитів та зниження рівня циркулюючих імунних комплексів, які стимулюють активацію макрофагів M2-фенотипу.

Висновки. В експерименті обґрунтовано можливість поєднаного застосування засобів біо- та хіміотерапії, показано переваги такого підходу.

МОДУЛЯЦІЯ АКТИВНОСТІ СУПЕРОКСИДИСМУТАЗИ (СОД) ТА ГЛУТАТІОНПЕРОКСИДАЗИ (ГПО) ДОБАВКАМИ ОЛІЇ АМАРАНТУ У МИШЕЙ З ЛІМФОМОЮ НК/Ly ЯК МОЖЛИВИЙ МЕХАНІЗМ ЗМЕНШЕННЯ ЕФЕКТУ ВАРБУРГА І ДИСФУНКЦІЇ МІТОХОНДРІЙ

М. Кутняк¹, М. Семен², Д. Каміньський¹, О. Єлісєєва¹

¹Львівський національний медичний університет

ім. Данила Галицького

²КНП ЛОР ОДКЛ «Охматдит», Львів, Україна

E-mail: martakutnyak@gmail.com

Пухлинний ріст спричинений мутаціями, які можуть бути закладені як на генетичному рівні, так і індуковані несприятливими ендогенними та екзогенними факторами. Такі пошкодження є основою для розвитку окисного стресу (ОС) внаслідок порушення регуляції інтенсивності вільнорадикальних реакцій та антиоксидантного захисту (АОЗ) і превалювання анаеробної фази обміну, включно з дисфункцією мітохондрій (МХ). Пухлинні клітини здатні «перепрограмувати» метаболізм у напрямку домінування анаеробної фази обміну і гліколітичного синтезу АТФ навіть за умови достатньої кількості кисню, що прискорює окисну деструкцію макромолекул, перш за все — ферментів АОЗ. Зниження активності супероксиддисмутази (СОД) може бути ключовим ініціюючим фактором для трансформації функції МХ до прояву ефекту Варбурга. Тому наслідки ОС за умов злоякісного росту є найважливіми для корекції (незважаючи на багатий арсенал засобів біостимуляції АОЗ), що вимагає постійного пошуку нових ефективних стимуляторів аеробного метаболізму.

Мета: вивчити вплив на активність СОД та глутатіонпероксидази (ГПО) у мишей з лімфомою НК/Ly олії з насіння амаранту (ОАМ) і проаналізувати можливість її використання для корекції наслідків ОС.

Об'єкт і методи. Використано експериментальну модель перешлюваної лімфому НК/Лу. Тварин було розподілено на три групи: 1-ша — миші з лімфою НК/Лу, яких утримували на стандартному раціоні; 2-га — миші з лімфою, до раціону яких додавали ОАМ із розрахунку 100 мкл/100 г маси на добу; 3-тя — інтактні тварини. Активність СОД, ГПО та рівень гідропероксидів (ГП) визначали спектрофотометричними методами на 7- та 14-й день розвитку пухлин. Досліджували тканини крові, печінки та асцитну рідину.

Результати. У всіх тварин 1-ї групи активність СОД була суттєво зниженою, при застосуванні ОАМ (2-га група) — суттєво підвищувалася: на 14-й день виявлено 5-кратне підвищення активності цього ферменту в клітинах асцитну. Встановлено різну динаміку активності ГПО: у тварин з пухлиною цей показник достовірно підвищувався порівняно з контролем на 7-й день у печінці та на 14-й день — у пухлинних клітинах. На противагу, у тварин 2-ї групи («амарантових») активність ГПО достовірно знижувалася у всіх досліджуваних тканинах на 7-, 14-й дні. Рівень ГП був суттєво (більше ніж 10-кратно порівняно з контрольною групою) знижений у крові та незначно підвищений у печінці мишей 1-ї групи. У тварин 2-ї групи рівень ГП був вищим, особливо в крові (у 4–5 разів) та пухлинних клітинах (у 2 рази). Такий різнонаправлений вектор модуляції активності СОД і ГПО під впливом добавок ОАМ є сприятливим для пригнічення пухлинного росту: дисмутація супероксиду (який провокує проліферацію) з одночасним підтоком пероксиду водню та ГП (обмежують проліферацію) можуть становити підґрунтя для більш ефективної хіміотерапії раку.

Висновки. Проаналізовані механізми вказують на доцільність застосування адаптаційної терапії (у нашому випадку використання добавок ОАМ) для активації СОД у «псевдогіпоксичних» умовах як одного з можливих шляхів ад'ювантного лікування через активацію енергетичної функції МХ із повноцінним фосфорилуючим окисненням сукцината, що необхідно для підвищення резистентності до ОС. Таке домінування активного енергетичного стану МХ сприятиме апоптозу пухлинних клітин та обмеженню пухлинного росту загалом.

ГЕРПЕСВИРУСНА ІНФЕКЦІЯ ПРИ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА РІЗЛИЧНОЇ СТЕПЕНІ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТІ

Н.И. Лисяний, Д.Н. Станецкая, А.И. Ключицкова, И.А. Гнедкова, А.Н. Лисяний, Л.Н. Бельская

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Київ, Україна

В нейроонкології в наше час більше уваги приділяється вивченню ролі в патогенезі злокачественних опухолей головного мозку (ОГМ) герпесвірусної інфекції, особливо цитомегаловірусної (ЦМВ), якою можуть сприяти онкоімуносупресія та угнетення противірусного імунітету. Сьогодні немає єдиного висновку про зв'язок противірусного імунітету у пацієнтів з ОГМ з персистенцією герпесвірусів у крові та паренхимі різних по гистоструктурі та злокачественності новообразованих.

Цель: вивчення наявності герпесвірусів у тканин різних по гистоструктурі та ступені злокачественності ОГМ, а також рівня антивірусних антител у крові хворих.

Матеріали та методи. Ісследовано більше 200 біопсатів ОГМ, взятих сразу після хірургічного видалення. Зміст герпесвірусів 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-го типу в тканині опухолі визначали за наявності вірусної ДНК методом ПЦР-реального часу з використанням наборів «ДНК-технології». В отпечатках біопсійного опухолевого матеріалу визначали наявність грб5 антигена ЦМВ з використанням наборів МкАт «ЦМВ-МоноСкан» (ЛАБ-діагностика, Росія). Ісследовані сыворотки крові (СК) 52 хворих з ОГМ різної ступені злокачественності. Кровь для дослідження брали перед нейрохірургічною операцією при проведенні обшпритного гематологічного обстеження пацієнтів. СК зберігали до дослідження при температурі -20°C , всі зразки досліджували одночасно. Зміст антител класу IgM і IgG к герпесвірусам визначали імуноферментним методом (ИФА), використовуючи стандартні набори «Вектор-Бест» (Росія).

Результати. Встановлено, що в біопсійному матеріалі ОГМ в 30 і 50% випадків виявляли ДНК вірусів герпеса 4- і 5-го типу (ЦМВ і вірус Епштейна — Барр (ВЭБ)), тоді як вірус герпеса 1-, 2-, 6-, 7-, 8-го типу — дуже рідко (не більше 1%). Найбільше частіше ЦМВ і ВЭБ визначали в гліальних опухолях, незалежно від ступеня їх злокачественності. В залежності від характеру контамінації ЦМВ і ВЭБ гліальні опухолі розподіляли на групи: без вірусів, з одним вірусом, з двома вірусами. При імунофлуоресцентному дослідженні отпечатків опухолі встановлено частіше наявність грб5-антигена ЦМВ порівняно з даними ПЦР-дослідження, що вказує на різну чутливість методів дослідження.

Во всіх без виключення зразках СК визначали лише антитела класу IgG. Виявлені значительні коливання рівня специфічних антител к різним типам вірусів, що вказує на різницю в формуванні специфічного імунітету. Рівень антител к герпесвірусам 1-, 2-, 4-, 6-го типу практично не залежав від природи і ступеня злокачественності опухолі. Во то же время визначали антитела к ЦМВ у хворих з доброкачественними опухолями — $1,73 \pm 1,02$ у. е., у хворих з атипичною астроцитомою — $2,54 \pm 0,5$ у. е. (в 1,5 рази більше), при гліобластомах — $2,43 \pm 0,72$ у. е.

Висновки. В різних ОГМ в основному виявляються два віруси сімейства герпеса — ЦМВ і ВЭБ. Найбільше частіше ці віруси визначали в гліальних опухолях. Рівень антител класу IgG к ЦМВ по мірі підвищення злокачественності опухолі зростає приблизно в 1,5 рази, що косвенно вказує на можливу активацію інфекції при ОГМ. Наявність ЦМВ або ВЭБ в тканині ОГМ може бути косвенним показником к застосуванню специфічної противірусної імунотерапії, однак питання про ролі цих вірусів в онкогенезі залишається відкритим і потребує експериментального і клінічного підтвердження.

МЕТОД АУТОЛЮМІНЕСЦЕНТНОЇ ЕНДОСКОПІЇ У ДІАГНОСТИЦІ РАКУ ГОРТАНІ ТА ЙОГО МОРФОЛОГІЧНЕ ОБґРУНТУВАННЯ

Е.В. Лукач, Є.І. Клочков, Ю.О. Серезко

ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», Київ, Україна

E-mail: yualse2016@ukr.net

Діагностика раку гортані, незважаючи на доступність цієї локалізації для візуального спостереження, є досить складною проблемою сучасної онкології. Одним із напрямків ранньої діагностики передракових та ракових змін епітелію є сучасна аутолюмінесцентна ендоскопія, яка дозволяє досліджувати стан слизової оболонки *in vivo*.

Мета: морфологічна верифікація встановлених при аутолюмінесцентній ларингоендоскопії (АЛ) патологічних змін голосових складок.

Об'єкт і методи. Обстежено 159 осіб (152 чоловіки та 7 жінок віком від 21 до 82 років) з новоутвореннями гортані. Для вивчення аутолюмінесцентної слизової оболонки гортані готували криостатні зрізи заморожених в рідкому азоті тканин без їх подальшої фіксації та забарвлення. Люмінесцентну ендоскопію гортані проводили за допомогою відеобронхоскопа EVIS Lucera AFI BF-F260 (Olympus, Японія). Гістологічні дослідження виконували на люмінесцентному мікроскопі Olympus BX 53 (Японія). Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням непараметричних критеріїв χ^2 та Фішера.

Результати. Під час фіброендоскопії злоякісні пухлини з екзофітною формою росту мають вигляд новоутворення голосової складки з дрібногорбистою поверхнею, що виступає над слизовою оболонкою. Люмінесцентна ендоскопія гортані виявляє негативну АЛ, яка чітко обмежує ділянку раку голосової складки. Спостерігається локальний ендоскопічний ефект відсутності АЛ тканин ушкодженої ділянки, яку оточує незмінена слизова оболонка з позитивною АЛ.

Пухлини з ендоефітною формою росту інфільтрують підепітеліальну ділянку та поширюються у навколоскладковий простір. Ділянки з негативною АЛ слизової оболонки в зоні ураження голосника відповідають наявному екзофітному компоненту злоякісної пухлини.

При люмінесцентному морфологічному дослідженні тканин раку гортані було встановлено: АЛ волокнистих структур строми пухлини і відсутність свідчення клітин ракової паренхіми, яка спричиняє ефект локальної втрати АЛ поверхні голосової складки при аутолюмінесцентній ендоскопії. Виявлено певну закономірність результатів морфологічного дослідження тканин хворих порівняно з даними люмінесцентної ларингоендоскопії. Так, гістологічна картина тканини із зони зі слабкою позитивною АЛ істотно частіше є простою гіперплазією багатоядерного плоского епітелію (БПЕ), а за відсутності АЛ — плоскоклітинним раком ($p < 0,001$). Різниця між інтраепітеліальними ураженнями тяжкого ступеня і раком була на рівні тенденції. Проста гіперплазія БПЕ за рівнем АЛ при ендоларингеальному люмінесцентному дослідженні несуттєво відрізняється від передракових станів епітелію.

Висновки. Ендоскопічний ефект аутолюмінесцентної при екзофітних та змішаних формах раку гортані зумовлений повною чи майже повною відсутністю люмінесцентної клітин ракової епітелію на противагу нормальному плоскому епітелію.

Морфологічним субстратом аутолюмінесцентного випромінювання тканин гортані є елементи структури слизової оболонки (колагенова строма, клітини нормальному плоского епітелію, його базальна мембрана).

У раковій пухлині сполучнотканинна строма демонструє той же характер і рівні АЛ, які притаманні волокнистим структурам нормальному слизової оболонки голосової складки.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦЕТУКСИМАБУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ЗАНЕДБАНИМИ ФОРМАМИ РАКУ ГОЛОВИ ТА ШІЙ

Е.В. Лукач, Ю.О. Серезко, В.Я. Діхтярук

Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка

НАМН України, Київ, Україна

E-mail: erwin@lukach.org

Комбінація цетуксимабу з хімотерапією та подальшою підтримувальною монотерапією цетуксимабом до прогресування захворювання — золотий стандарт першої лінії терапії рецидивного та метастатичного плоскоклітинного раку голови та ший (NCCN протоколи, 2017).

Мета: визначити ефективність цетуксимабу при давнених формах раку голови та ший при рецидивних та метастатичних пухлинах.

Об'єкт і методи. Спостерігали 19 хворих із давненими формами плоскоклітинного раку голови та ший (рецидиви та метастази), які перебували на лікуванні в клініці у 2006–2019 рр. Лікування проводили комбінацією цетуксимабу та хімотерапією і подальшою підтримувальною терапією цетуксимабом до прогресування захворювання.

Результати. Із 19 хворих, які проходили лікування, 5 (2,6%) живуть без рецидиву та метастазів. Двоє з них живуть більше 10 років. У одного з цих пацієнтів — з неоперабельним метастазом раку гортані — монотерапія цетуксимабом сприяла повному регресу новоутворення через 5 міс. Протягом 4 років пацієнт отримував підтримувальну терапію цетуксимабом. У іншого хворого через 2 міс після лікування цетуксимабом настав частковий регрес пухлини.

Це дало можливість виконати радикальну операцію — резекцію верхньої щелепи. Пацієнт живий без рецидиву та метастазів досі. Решта 3 хворих, які спостерігаються нами, продовжують монотерапію цетуксимабом. Крім еритеми шкіри, нами не виявлено інших значних побічних реакцій під час лікування цетуксимабом. 13 (68,4%) пацієнтів не вдалося врятувати — вони померли від прогресування пухлини або метастазів. 2 хворих вижили з дослідження, їх доля невідома.

Висновки. Таким чином, застосування імунотерапії МкАт проти рецептора епідермального фактора росту людини (HER1) цетуксимабу при давнених рецидивних та метастатичних ракових пухлинах голови та ший в комбінації з хімотерапією та самостійно сприяло повному регресу пухлини у 2,6%, частковому регресу — у 1,6% хворих.

ВИВІЛНЕНІ ПРОДУКТИ СЕКРЕЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ — ПОТЕНЦІЙНИЙ МАРКЕР ДІАГНОСТИКИ І МОНІТОРИНГУ ЗЛОЯКІСНИХ ГЛІОМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Л.Д. Любич, Л.П. Стайно, М.І. Лісяний, В.Д. Розуменко, Т.А. Малишева, В.М. Ключка, Д.М. Сєорова, В.В. Васлович, Л.А. Кот

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Київ, Україна

E-mail: lyubichld@gmail.com

Характерними особливостями прогресії злоякісних гліом, що перважають серед первинних пухлин центральної нервової системи і більшість з яких становлять гліобластоми, є інвазивний характер поширення та мультирезистентність до ад'ювантних методів терапії. Комплексне лікування цих пухлин, що поєднує хірургію, променеви та хімотерапію, не забезпечує бажаної ефективності. У зв'язку з цим продовжується активний пошук альтернативних способів діагностики і лікування злоякісних гліом із залученням клітинно-молекулярних технологій. Останнім часом увагу сконцентровано на патогенетичній ролі клітин-ефекторів вродженого імунітету, які інфільтрують тканину гліоми і зазнають перепрограмування в імуносупресорний фенотип за впливу пухлинного мікроочередня. Зокрема, як потенційний скринінговий неінвазивний циркулюючий біомаркер при злоякісних гліомах розглядають тромбоцити периферичної крові завдяки вмісту численних гранул зі спектром медіаторів пропухлинної, ангіогенної дії та здатності до поглинання, транспорту і вивільнення мікроезкул із пухлиноасоційованою РНК.

Мета: вивчення впливу вивільнених продуктів секреції тромбоцитів (ВПСТр) периферичної крові пацієнтів із гліомами головного мозку на ріст гліоми лінії C6 *in vitro*.

Об'єкт і методи. Клітини гліоми C6 (клітинний банк ліній тканин людини та тварин), ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України культивували за впливу ВПСТр від пацієнтів з гліомами різного ступеня злоякісності (n = 18) та осіб без соматичної патології (група порівняння (контроль), n = 5). Діагноз пухлини та ступінь злоякісності (G1 (n = 2), G2 (n = 2), G3 (n = 5), G4 (n = 9)) підтверджено гістологічним дослідженням. Тромбоцити (Тр, $1 \cdot 10^9$ /мл) виділяли з периферичної крові пацієнтів, взятій в передопераційний період, проводили через фільтр (d = 0,2), і отримане модифіковане середовище зі вмістом ВПСТр додавали в культури гліоми C6. Після впливу ВПСТр упродовж 72 год в культурі клітин вираховували мітогенний індекс (МІ). Дослідження вмісту лейкоцитів (Лц), Тр, нейтрофілів (Нф), лімфоцитів (Лф), моноцитів (Мц) у периферичній крові проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі.

Результати. Після впливу ВПСТр від пацієнтів із гліомами 1–3-го ступеня злоякісності (G1–G3, n = 9) МІ у культурах гліоми C6 зменшувався (у 1,4–1,5 раза; $p < 0,01$, тест Краскела — Уолліса). Водночас після впливу ВПСТр від пацієнтів з гліомами 4-го ступеня злоякісності (G4, n = 9) МІ у культурах гліоми C6 зростає (у 1,3 раза), відрізняючись від показників після впливу ВПСТр від пацієнтів з гліомами G1–G3 ($p < 0,001$, тест Краскела — Уолліса). ВПСТр від осіб групи порівняння не впливали на мітогенну активність культури клітин гліоми C6.

У пацієнтів з гліомами G1, G2, G4, зразки ВПСТр яких досліджено в культурі гліоми C6, виявлено ознаки системного запалення (показники індексів співвідношення Нф/Лф ≥ 5 та Тр/Лф ≥ 150). Водночас у пацієнтів з гліомою G3 виявлено підвищення (порівняно з контролем, U-тест Манна — Уїтні) вмісту Лц (у 2,4 раза; $p = 0,008$), Нф (у 2,6 раза; $p = 0,03$) та Лф (в 1,4 раза; $p > 0,05$), індекс Нф/Лф становив 3,83, Тр/Лф — 10^9 . У пацієнтів з гліомою G4 виявлено підвищення вмісту Лц (удвічі; $p = 0,002$) і Нф (у 2,8 раза; $p = 0,001$), поряд зі зменшенням кількості Лф (в 1,2 раза; $p > 0,05$), відповідно підвищився індекс Нф/Лф (у 3,7 раза; $p = 0,002$) і Тр/Лф (у 1,3 раза; $p > 0,05$).

Висновки. Підвищені індекси Нф/Лф, Тр/Лф у пацієнтів з гліомами G4 асоційовані з активною пропухлинною дією Тр периферичної крові (ВПСТр), що виявлена *in vitro* за збільшенням мітогенної активності культури клітин моделі гліоми і може слугувати потенційним біомаркером діагностики і моніторингу прогресії високозлоякісних гліом та потенційної відповіді на терапію.

МОРФОЛОГІЧНА ТА ІМУНОФЕНОТИПОВА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІМФОЇДНИХ КЛІТИН БЛАСТОЇДНОГО ВАРІАНТА ЛІМФОМИ З КЛІТИН МАНТІЇ

А.С. Поліщук, Л.М. Склярєнко, Т.С. Іванівська

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології

ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

E-mail: vals@onconet.kiev.ua

Лімфома з клітин мантийної зони (ЛКМ) становить собою зрілу В-клітинну неходжкінську лімфому (НХЛ), на яку припадає 5–10% всіх неходжкінських лімфом (НХЛ). Класифікація ВООЗ 2008 р. визначає бластоїдний варіант (БВ-ЛКМ) як окремий морфологічний варіант ЛКМ. Він становить до 30% всіх випадків ЛКМ. БВ-ЛКМ часто виникає *de novo* і рідше може розвиватися внаслідок трансформації класичної ЛКМ. БВ-ЛКМ асоціюється з агресивним перебігом захворювання і передбачає несприятливий прогноз. В частині випадків у периферичній крові лейкоцитоз досягає $\geq 100 \cdot 10^9$ /л, нагадуючи гострий лейкоз. При БВ-ЛКМ частіше, ніж при класичній ЛКМ, виявляється ураження центральної нервової системи (ЦНС). БВ-ЛКМ потребує високодозової агресивної хімотерапії, трансплантації аутологічних або аlogenних стовбурових кровотворних клітин.

Мета: розробити спосіб імуноцитохімічного визначення патологічних клітин у периферичній крові та кістковому мозку хворих на БВ-ЛКМ, який би дозволив чітко ідентифікувати злоякісно трансформовані клітини, проводити диференційну діагностику з гострими лейкоміями та визначати кількість субстратних клітин у кістковому мозку та крові на стадії лейкомізації завдяки використанню спеціально підібраної панелі МкАт.

Об'єкт і методи. Досліджували мазки периферичної крові та кісткового мозку, лімфоїдні клітини, виділені з периферичної крові та кісткового мозку з використанням цитоморфологічного; цитохімічного (визначення активності кислої фосфатази, чутливої або резистентної до дії інгібітора іонів тартрату, міслопероксидази та кислої неспецифічної естерази); імуноцитохімічного та лужно-фосфатазного авідин-біотинного методів, LSAB-AP з використанням широкої панелі МкАт; точної цитометрії.

Результати. Проведено дослідження клітин крові та кісткового мозку у 64 пацієнтів (37 чоловіків і 27 жінок) віком 45–88 років, хворих на ЛКМ. Серед них було 9 пацієнтів з БВ-ЛКМ (7 чоловіків та 2 жінки) віком 45–77 років. У всіх пацієнтів при дослідженні периферичної крові лейкоцитоз коливався від $60 \cdot 10^9$ /л до $100\text{--}130 \cdot 10^9$ /л. У мазках крові та кісткового мозку виявлені клітинні елементи з ознаками бластних клітин (від 50 до 90%). За цитоморфологічними ознаками в окремих хворих вони нагадували лімфобласти, в інших випадках — бласти мієлоїдного походження. У 4 хворих БВ-ЛКМ фенотип субстратних клітин був звичайний для ЛКМ: CD19⁺ CD20⁺ CD5⁺ CD10⁺ CD23⁺ Cyclin D1⁺. У 2 із 9 пацієнтів з БВ-ЛКМ фенотип бластоїдних клітин дещо відрізнявся від класичного: CD19⁺ CD20⁺ CD5⁺ CD10⁺ CD23⁺ Cyclin D1⁺; CD19⁺ CD20⁺ CD5⁺ CD10⁺ CD23⁺ Cyclin D1⁺. У 3 пацієнтів фенотип субстратних клітин периферичної крові та кісткового мозку був дещо іншим.

Висновки. Результати цитоморфологічного та імунофенотипового дослідження лімфоїдних клітин периферичної крові та кісткового мозку дозволяють достовірно проводити диференційну діагностику БВ-ЛКМ з іншими формами лімфопроліферативних захворювань та гострим лейкозом.

ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ ЦИРКУЛЮЮЧОЇ ПУХЛИННОЇ ДНК У ПАЦІЄНТІВ З РАКОМ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

А.О. Привалова, І.О. Винниченко, О.І. Винниченко

Медичний інститут Сумського державного університету, Україна
E-mail: privalova_nasya@ukr.net

Рак грудної залози (РГЗ) — найчастіше злоякісне захворювання серед жінок України та світу, яке призводить до сотень тисяч смертей кожного року. Незважаючи на значні досягнення в медицині на сьогодні, проблема цієї патології залишається вкрай актуальною. Вдосконалення геномних та молекулярних методів діагностики розширює спектр їх застосування в онкології. Раннє виявлення захворювання, встановлення генетичного діагнозу, вибір тактики лікування — неповний перелік можливостей неінвазивного дослідження циркулюючої пухлинної ДНК (цпДНК).

Мета: вивчити динаміку змін кількості цпДНК у пацієнтів з місцево-поширеною формою РГЗ з метою контролю ефективності проведеної неoad'ювантної терапії.

Об'єкт і методи. У дослідження включено 13 пацієнток з місцево-поширеною формою РГЗ. Діагноз РГЗ верифіковано за результатами біопсії пухлинної тканини з імуногістохімічним дослідженням. Усі пацієнти підписали інформовану добровільну згоду на участь у дослідженні. Визначення цпДНК, а саме кількісне виявлення мутації гена *TP53*, проводиться за допомогою приладу QuantStudio 3D Digital PCR System (ThermoFisher Scientific). На етапі скринінгу для дослідження використовуються зрізи пухлинної тканини, фіксованої у формаліні та залитої в парафін. Надалі для пацієнток з виявленою мутацією в тканинному зразку проводиться визначення мутації гена *TP53* у цпДНК з плазми крові. Взяття зразків крові для цифрової ПЛР відбувається впродовж усього періоду лікування. Паралельно з кожним взяттям зразків для ПЛР-дослідження виконуються стандартний перелік клініко-лабораторних процедур і комп'ютерна томографія (КТ).

Результати. У всіх пацієнток з виявленою мутацією гена *TP53* в пухлинній тканині виявлено таку ж мутацію у відповідній цпДНК з плазми крові. Частота мутації гена *TP53* у пацієнтів з місцево-поширеною формою РГЗ становила 31% (4/13). Під час дослідження серійних зразків плазми крові виявлено, що зміни кількості цпДНК відбуваються впродовж всіх циклів неoad'ювантної хімотерапії та відображають динаміку пухлинного процесу, що підтверджується результатами КТ, виконаною у ті ж проміжки часу.

Висновки. Результати визначення мутації гена *TP53* в пухлинній тканині з'являються з результатами визначення цієї мутації в цпДНК з плазми крові. На цьому етапі за допомогою вивчення цпДНК із серійних зразків плазми крові маємо можливість простежувати динаміку захворювання та відповідь на лікування у пацієнтів з місцево-поширеною РГЗ. Зміни кількості цпДНК, виявлені за допомогою методу цифрової ПЛР, відображають динаміку пухлинного процесу, що простежується на КТ. Очікується, що аналіз цпДНК у хворих на РГЗ може стати додатковим методом, який дозволить здійснювати моніторинг ефективності проведеного лікування та дасть відповіді щодо результатів лікування у більш віддалені терміни. Планується подальший захід і дослідження зразків крові, а також включення у дослідження більшої кількості пацієнтів.

Дослідження проведено в рамках дослідницької теми кафедри хірургії та онкології Сумського державного університету № 0118U003570 «Ефективність «liquid biopsy» та тканинної біопсії у діагностиці та лікуванні злоякісних пухлин».

ТОПОІЗОМЕРАЗА-2-АЛЬФА У ХВОРИХ З РІЗНИМИ МОЛЕКУЛЯРНИМИ ПІДТИПАМИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

А.А. Самусева¹, О.В. Пономарьова¹, В.В. Зайчук²

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна
E-mail: a_samusieva@yahoo.com

В сучасній онкології системна протипухлинна терапія відіграє одну з ключових ролей у лікуванні хворих на рак молочної залози (РМЗ). Відомо, що у деяких випадках у пацієнтів з однаковими клінічними, морфологічно та за молекулярними характеристиками пухлини ефективність однієї й тієї ж схеми терапії різна. Топоізомераза-2-альфа (TOP-2-альфа) є маркером, що потенційно пов'язаний із проліферативним індексом Ki67 та ступенем диференціювання клітин пухлини. Прогностична цінність цього маркера може відрізнитися при різних підтипах РМЗ.

Мета: визначити вплив TOP-2-альфа на перебіг різних підтипів РМЗ.

Об'єкт і методи. У дослідження включено 60 пацієнток віком від 28 до 85 років, які отримували лікування на базі Київського міського клінічного онкологічного центру. Рівні експресії ER, PR, Her2/neu, Ki67 та TOP-2-альфа оцінювали на підставі даних імуногістохімічного дослідження.

Результати. Залежно від молекулярного підтипу РМЗ пацієнтки розподілилися таким чином: люмінальний А підтип — 5 (8%); люмінальний Б підтип — 27 (45%); тричі негативний підтип — 28 (47%). Залежно від рівня експресії TOP-2-альфа за шкалою L. Usha 2008 р. (гіперекспресія — $\geq 35\%$) пацієнтки були ранжовані на дві групи: TOP-2-альфа 0–34% — 31 (52%), TOP-2-альфа 35–100% — 29 (48%) пацієнток. Частота гіперекспресії TOP-2-альфа була найвищою у пацієнток з люмінальним Б підтипом РМЗ, перевищуючи таку у пацієнток з люмінальним А підтипом на 63%, у пацієнток з тричі негативним підтипом — на 20%. Не виявлено статистично достовірної кореляції між рівнем експресії TOP-2-альфа та віком пацієнток або ступенем диференціювання пухлини.

Експресію проліферативного індексу Ki67 $< 15\%$ визначали у 18% випадків при рівні TOP-2-альфа 0–34% та у жодної з пацієнток з TOP-2-альфа $\geq 35\%$ (підгрупа тричі негативного РМЗ).

80,0% пацієнток з люмінальним А підтипом РМЗ (в переважній більшості I–IIA стадії) було виконано мастектомію, хоча у всіх пацієнток цієї підгрупи рівень TOP-2-альфа не перевищував 34,0%. У пацієнток з люмінальним Б і тричі негативним підтипами РМЗ мастектомію виконували частіше (на 8,8 та 18,8% відповідно) за наявності гіперекспресії TOP-2-альфа порівняно з групою експресії TOP-2-альфа 0–34%.

Висновки. Дані дослідження свідчать про можливість більшого потенційного впливу експресії TOP-2-альфа на перебіг захворювання у пацієнток з люмінальним Б і тричі негативним підтипами РМЗ. Для обґрунтованої оцінки корисності маркера TOP-2-альфа для прогнозування перебігу захворювання та індивідуалізації тактики лікування пацієнток з різними підтипами РМЗ необхідне дослідження кореляції між експресією TOP-2-альфа та безрецидивною і загальною виживаністю, що потребує тривалішого спостереження.

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПУХЛИНО-ІНФІЛЬТРУЮЧИХ ЛІМФОЦИТІВ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ТРИЧІ НЕГАТИВНИМ РАКОМ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Л.А. Сивак, С.А. Лялькін, Н.О. Верьовкіна,
Т.С. Тарасенко, О.М. Мартинюк

Національний інститут раку, Київ, Україна
E-mail: lasyvak@gmail.com

Терапія пацієнтів із метастатичним тричі негативним раком грудної залози (ТНРГЗ) на сьогодні залишається однією з найактуальніших проблем сучасної онкології.

Мета: вивчення прогностичного значення пухлино-інфільтруючих лімфоцитів (ПЛЛ) та їх субпопуляцій (CD4+, CD8+ і FOXP3) у пацієнток із ТНРГЗ.

Об'єкт і методи. Визначали прогностичне значення клінічних, гістологічних та імуногістохімічних характеристик пухлини, рівня ПЛЛ та їх субпопуляцій, їх вплив на безрецидивну та загальну виживаність при лікуванні 114 пацієнток із метастатичним ТНРГЗ. Вивчали зміни рівня ПЛЛ та їх субпопуляцій у хворих на момент встановлення діагнозу в матеріалі трепан-біопсії та в післяопераційному матеріалі. Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою програми Statistica 10.

Результати. При дослідженні загальних ПЛЛ та їх субпопуляцій в перитуморальному інфільтраті у матеріалі трепан-біопсії не виявлено незалежного прогностичного значення окремих субпопуляцій лімфоїдних клітин: FOXP3+, CD4+ стромальні, CD8+ стромальні та перитуморальні ПЛЛ. Досліджено, що високий рівень перитуморальних CD4+ лімфоцитів підвищує ризик метастазування в 1,73 раза (HR = 1,73; 95% CI = 1,27–2,37; $p < 0,001$); а високий рівень FOXP3+ лімфоцитів у імунному інфільтраті на момент встановлення діагнозу свідчив про зниження імовірності рецидиву (HR = 0,66; 95% CI = 0,50–0,88; $p = 0,005$). У пацієнток із ТНРГЗ при дослідженні пухлинної тканини у післяопераційному матеріалі визначено підвищення ризику метастазування у разі при збільшенні показника проліферативної активності Ki-67 (HR = 1,01; 95% CI = 1,01–1,02; $p = 0,007$) на кожен відсоток. Підвищення рівня стромальних (HR = 0,70; 95% CI = 0,54–0,92; $p = 0,01$) та перитуморальних CD4+ лімфоцитів (HR = 0,65; 95% CI = 0,47–0,89; $p = 0,008$) асоціюється зі зниженням ризику смерті від РГЗ. Аналогічний вплив на загальну виживаність виявлено для стромальних (HR = 0,72; 95% CI = 0,57–0,91; $p = 0,006$) та перитуморальних (HR = 0,63; 95% CI = 0,49–0,82; $p = 0,001$) CD8+ ПЛЛ. Впливу рівня FOXP3+ лімфоцитів у післяопераційному матеріалі на показники загальної виживаності не встановлено.

Висновки. Визначено незалежне прогностичне значення стромальних та перитуморальних CD4+ та CD8+ ПЛЛ. Високий рівень перитуморальних CD4+ лімфоцитів асоціювався зі зниженням безрецидивної виживаності ($p = 0,008$), а високий рівень ПЛЛ та FOXP3+ лімфоцитів у пухлинному інфільтраті свідчив про зниження імовірності рецидиву та ризику смерті хворих на ТНРГЗ ($p = 0,001$ та $p = 0,002$ відповідно).

ВПЛИВ ПОЛІМОРФНИХ ВАРИАНТІВ ГЕНА *ESR1* (G2677T ТА C3435T) НА РОЗВИТОК РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО ГОРМОНОТЕРАПІЇ ІНГІБИТОРАМИ АРОМАТАЗИ У ХВОРИХ НА ЛЮМІНАЛЬНИЙ (HER2/NEU-НЕГАТИВНИЙ) РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Л.А. Сивак¹, Т.Є. Тарасенко¹, З.І. Россоха², С.А. Лялькін¹,
Н.О. Вєрвокіна¹, О.М. Мартишок¹

¹Національний інститут раку

²ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України»,
Київ, Україна

E-mail: lasyvak@gmail.com

У третини хворих на метастатичний люмінальний (HER2-) рак грудної залози (РГЗ) відбувається раннє прогресування захворювання внаслідок вродженої чи набутої резистентності. Зниження чутливості до гормонотерапії (ГТ) може бути зумовлене як порушенням балансу між білками-активаторами, супресорами рецепторів естрогенів (ER) і стимуляцією естрогеннезалежних сигнальних шляхів росту, так і за рахунок мутаційних змін гена *ESR1*, що безпосередньо кодує експресію ER. Поліморфізм гена *ESR1* може слугувати раннім маркером ефективності ГТ (особливо за неможливості виконання повторних біопсій).

Мета: підвищити ефективність ГТ інгібіторами ароматази (ІА) у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-) РГЗ на підставі вивчення поліморфних варіантів гена *ESR1* (A-351G, T-397C).

Об'єкт і методи. У дослідження включено 53 пацієнтки з метастатичним люмінальним (HER2-) РГЗ. Виконано стандартний обсяг обстеження. За відсутності вісцерального кризу усі пацієнтки розпочинали прийом нестероїдних ІА — летрозол 2,5 мг чи анастрозол 1 мг щоденно. Залежно від термінів прогресування захворювання пацієнок розподілено на дві групи: 1-ша група (прогресування до 1 року) та 2-га група (прогресування після 1 року ГТ). Усім пацієнткам виконували молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму гена *ESR1* (A-351G, T-397C) у периферичній крові методом ПЛР. Статистичну обробку матеріалу проводили з використанням пакетів Statistica 10.0 та MedStat.

Результати. При аналізі розподілу генотипів у всіх пацієнток показано, що гетерозиготний варіант гена *ESR1* A-351G виявлено у 51,7% хворих, гена T-397C — у 68,8%. Статистично достовірної асоціації поліморфізму гена *ESR1* (A-351G, T-397C) з імуногістохімічним рецепторним статусом та рівнем експресії Ki-67 не виявлено ($p = 0,08$ до $p = 0,698$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між поліморфними варіантами A-351G та T-397C гена *ESR1* ($p = 0,0000515$). Виявлено, що наявність поліморфних генотипів *ESR1* A-351G та *ESR1* T-397C асоціювалася з раннім прогресуванням захворювання (до 1 року), $BP = 2,81$ (BI 1,16–6,82; $p = 0,05$) на противагу пізньому прогресуванню (після 1 року), $BP = 3,33$ (BI 1,00–11,90; $p = 0,05$).

Висновки. Виявлення поліморфізму гена *ESR1* (A-351G, T-397C) може слугувати додатковим маркером прогнозування перебігу РГЗ та потребує подальшого вивчення.

ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ У ПАЦІЄНТІВ З КОЛОРЕКТАЛЬНИМ РАКОМ

Б.Б. Татарин, А.Є. Крижанівська, Г.М. Ерстєнок

Івано-Франківський національний медичний університет,
Україна

E-mail: boda.tataryn@gmail.com

Колоректальний рак (КРР) на сьогодні є однією з найпоширеніших злоякісних пухлин як в Україні, так і у світі. За інформаційними даними канцер-реєстрів Європи та США (2017) 5-річна виживаність хворих на КРР в країнах Європи становить 60,0–60,5%, у США при локалізованому КРР — 90,0%, при КРР з регіонарними метастазами — 71,0, при IV стадії — 14,0%. Навіть у клінічно однорідних групах пацієнтів захворювання характеризується високою гетерогенністю перебігу і відповіді на терапію, що зумовлює необхідність пошуку нових прогностичних факторів.

Останнім часом продемонстровано вплив забруднення навколишнього середовища (зокрема важкими металами (ВМ)) на виникнення багатьох злоякісних новоутворень. Показано також, що неопластична тканина раку молочної залози здатна акумулювати важкі метали. У доступній літературі відсутні відомості щодо впливу ВМ на прогноз та перебіг КРР. Немає алгоритму вибору тактики лікування у пацієнтів з КРР залежно від факторів прогнозу.

Мета: вивчити прогностичне значення вмісту ВМ у крові хворих на КРР.

Об'єкт і методи. В основу дослідження покладені результати спостереження 157 хворих на КРР. Вивченню та оцінці підлягав вміст низки ВМ (Cr, Cd, Cu, Pb, Zn) у крові пацієнтів. Атомно-абсорбційне визначення мікро- та макроелементів в розчинах золи біологічних матеріалів виконували за допомогою атомно-адсорбційного спектрофотометра C-115 ПК.

Результати. Показано, що вміст Cr, Cu, Zn, Pb у крові 15 умовно здорових осіб контрольної групи відповідає показникам умовної норми згідно з джерелами літератури, лише вміст Cd є дещо вищим. Вміст Cr ($0,058 \pm 0,015$ мкг/г) та Cd ($0,040 \pm 0,018$) мкг/г у крові хворих на КРР значно вищий, ніж у контрольній групі ($0,025 \pm 0,004$ та $0,013 \pm 0,005$ мкг/г відповідно; $p < 0,0001$). Вміст Cu у крові пацієнтів із КРР також підвищений ($1,37 \pm 0,447$ проти $0,96 \pm 0,0573$ мкг/г в контролі; $p = 0,0006$). Вміст Pb та Zn у крові хворих на КРР нижчий, ніж в контрольній групі: Pb — $0,030 \pm 0,016$ проти $0,090 \pm 0,005$ мкг/г ($p = 0,001$), Zn — $4,350 \pm 0,851$ проти $6,090 \pm 1,019$ мкг/г ($p = 0,01$).

Висновки. Згідно з отриманими результатами, вміст важких металів, а саме Cr, Cu, Cd, у крові хворих на КРР статистично достовірно вищий, ніж у здорових осіб, тоді як вміст Zn та Pb — нижчий.

ПРОГНОСТИЧНІ ФАКТОРИ ПРИ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

Б.Б. Татарин, А.Є. Крижанівська

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна
E-mail: boda.tataryn@gmail.com

На сьогодні виділяють низку прогностичних факторів, які впливають на виживаність пацієнтів при раку прямої кишки (РПК). До негативних прогностичних факторів відносять: III–IV стадію захворювання на момент встановлення діагнозу, інвазію пухлини у всі шари кишкової стінки, наявність віддалених метастазів, ураження лімфатичних вузлів, ступінь диференціювання пухлини G3–4, рівень PEA > 25,0 нг/мл, негативні маркери MSI, DCC, позитивний маркер TS, мутації *K-RAS*, *BRAF*, недостатню радикальність хірургічного втручання, наявність декомпенсованої супутньої патології, молодий та старечий вік пацієнтів, несприятливі соціальні фактори. Є різні погляди на прогностичну цінність щодо загальної виживаності (ЗВ) пацієнтів таких характеристик, як локалізація та ступінь диференціації пухлини.

Мета: вивчити прогностичне значення локалізації пухлини та ступеня її диференціації щодо перебігу РПК.

Об'єкт і методи. В основу роботи покладені результати спостереження 779 хворих на РПК II, III та IV стадії (система TNM), які проходили лікування в КЗ «Прикарпатський клінічний онкологічний диспансер» протягом 2012–2018 рр. Аналіз отриманих даних проводили, порівнюючи показники для кожної зі стадій РПК та загальні показники, визначаючи їхній вплив на виживаність.

Результати. При визначенні впливу ступеня диференціації пухлини G на ЗВ при РПК III стадії у кожному з досліджуваних часових інтервалів показники кращі у хворих із пухлинами G2. Зокрема, 4-річна ЗВ пацієнтів з пухлинами G1 — 20,6%; з G2 — 33,8%; з G3 — 0,0% ($p = 0,01$). При РПК II та IV стадій залежності між ЗВ пацієнтів та ступенем диференціації пухлини не спостерігається.

При аналізі прогностичного значення місця локалізації первинної пухлини у пацієнтів з РПК II стадії найкращі показники виживаності спостерігали при локалізації пухлини C19 — 22,8, проти 19,9 та 21,9 міс — для C20 та C21 відповідно ($p = 0,02$). При РПК III та IV стадії зв'язку між загальною виживаністю пацієнтів та локалізацією пухлини не встановлено.

Висновки. Згідно з отриманими результатами, ЗВ пацієнтів статистично достовірно вища при локалізації пухлини у ректо-сигмовидному відділі товстої кишки для РПК II стадії. Щодо прогностичної цінності ступеня диференціації пухлини G — встановлено статистично достовірно кращу ЗВ при РПК G2 III стадії.

ІНФОРМАЦІЙНА ТЕХНОЛОГІЯ НАЦІОНАЛЬНОГО КАНЦЕР-РЕЄСТРУ В СИСТЕМІ СКРИНІНГУ РАКУ В УКРАЇНІ

З.П. Федоренко, Ю.Й. Михайлович, А.Ю. Рижов, Л.О. Гулак, О.В. Сумкіна
Національний інститут раку, Київ, Україна

Медико-біологічний та соціально-економічний вплив захворюваності на рак на трудовий та репродуктивний потенціал України характеризується тим, що найбільших втрат жіноча популяція зазнає від раку шийки матки (РШМ) та грудної залози (РГЗ), особливо у репродуктивному віці (15–44 роки). Важливою складовою демографічної політики України є збереження репродуктивного здоров'я нації, тому організація заходів, спрямованих на поліпшення профілактики, діагностики та лікування хворих онкологічного профілю, залишається актуальною проблемою, яка потребує вирішення на державному рівні.

Мета: застосування інформаційної технології Національного канцер-реєстру (НКР) для оцінки ефективності скринінгових програм в Україні.

Об'єкт і методи. Персоніфікована інформація про зареєстровані випадки злоякісних новоутворень з визначеним скринінговим статусом: РШМ та РГЗ 2006–2016 рр.; за станом на початок 2019 р. база даних НКР містила 488 920 таких записів про випадки РГЗ та 194 184 — про РШМ. В роботі застосовані сучасні методи статистичного аналізу,

прийнятті в онкології та дескриптивній епідеміології, значущими вважалися результати на рівні $p = 0,05$.

Результати. За даними НКР питома вага жінок репродуктивного віку серед усіх захворює на РШМ у 2006–2016 рр. становила 48,5%. Найбільший за цей період приріст показників захворюваності зареєстровано в молодших вікових групах 0–29 та 30–39 років, що безперечно матиме негативний вплив на репродуктивний потенціал жіночої популяції України. Вивчення динаміки захворюваності жінок репродуктивного віку показало щорічний приріст показника РГЗ на 2,2%, РШМ — на 0,6%, а карциноми *in situ* шийки матки — на 4,0%.

У популяції жінок репродуктивного віку у задавненій стадії щорічно виявляли до 17,0% хворих на РШМ та до 21,0% хворих на РГЗ, що свідчить про значні недоліки в організації процесу виявлення раку та відсутність національних скринінгових програм.

Охоплення спеціальним лікуванням хворих на РГЗ та РШМ репродуктивного віку становило 94,8 та 87,0% відповідно. Для отримання максимально достовірної інформації про структуру спеціального лікування хворих репродуктивного віку у зв'язку з малою чисельністю цієї когорти застосовано метод усереднення інформації за 2006–2016 рр. Встановлено, що серед 26 606 жінок репродуктивного віку з діагнозом РГЗ комбіноване лікування отримали 86,7% хворих, лише хірургічне — 6,8% хворих, а 6,5% (1740 хворих) — взагалі не були охоплені спеціальним лікуванням. Аналіз даних про спеціальне лікування хворих на РШМ показав, що із 22 426 жінок репродуктивного віку 67,7% отримали комбіноване лікування, винятково хірургічне лікування отримали 22,6% хворих, а 9,8% — не отримали спеціального лікування.

Окреме дослідження було присвячене вивченню характеру спеціального лікування хворих на карциному *in situ* шийки матки, оскільки своєчасне виявлення та адекватне лікування цих пацієнток є методом вторинної профілактики захворюваності на РШМ. Встановлено, що найпоширенішим методом лікування хворих на карциному *in situ* шийки матки в Україні був хірургічний, який застосували у 88,9% випадків, 482 (7,2%) хворим застосовано комбіновані методи лікування; 164 хворих (2,4%) не були охоплені спеціальним лікуванням, тобто у цих жінок віком 15–44 роки було втрачено реальну можливість досягти повного вилікування та зберегти репродуктивну функцію.

Висновки. Проведені дослідження довели, що злоякісні новоутворення грудної залози та шийки матки займають провідне місце у структурі онкологічної захворюваності у жінок вже з віку 18 років, і це потребує особливої уваги, насамперед, з боку медичних працівників первинної ланки з метою своєчасного виявлення зазначених захворювань та надання цим хворим спеціального лікування. За уточненими даними НКР України, встановлено, що стан діагностики та лікування хворих репродуктивного віку впродовж останніх років не поліпшується, тому запровадження на державному рівні скринінгових програм в Україні є вкрай необхідним, а використання інформаційної технології НКР надає інструменти для оцінки ефективності скринінгових заходів.

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОГРЕСУВАННЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Ю.Я. Чупровська, Н.І. Левинська

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет»,
Чернівці, Україна

E-mail: levynska1704@gmail.com

Існує велика кількість наукових робіт, де автори з метою прогнозування метастатичного поширення раку молочної залози (РМЗ) використовують антропометричні дані пацієнток, відомості про розмір та локалізацію пухлини, наявність метастазів, молекулярні характеристики новоутворення. Однак проблему прогнозування перебігу злоякісного процесу при РМЗ остаточно не вирішено.

Мета: дослідити клініко-статистичні особливості перебігу РМЗ із прогресією пухлинного процесу залежно від стадії захворювання та молекулярного підтипу новоутворення.

Об'єкт і методи. Проведено ретроспективний аналіз 242 амбулаторних карт хворих на РМЗ (у постменопаузальний період). Для встановлення стадії захворювання використовували класифікацію TNM 7-го видання (2014). У проведених нами дослідженнях 17 (7,0%) осіб мали стадію I, 97 (40,1%) — II A, 61 (25,2%) — II B, 31 (12,8%) — III A та 36 (14,9%) — III B. У 150 (61,9%) осіб виявили люмінальний A підтип, у 35 (14,5%) — люмінальний B, у 15 (6,2%) — Her/2new позитивний, у 42 (17,4%) — тричі негативний підтип пухлини. Із гістологічних типів РМЗ найчастішою була інвазивна протокова карцинома (225 (93,0%) осіб). Виявлено випадки муцинозної карциноми у 11 (4,5%), часточкової карциноми — у 4 (1,7%), медулярної карциноми — у 2 (0,8%) осіб.

Пацієнтки залежно від наявності прогресії РМЗ після лікування розподілені на дві групи — 179 (74,0%) осіб «без прогресії захворювання» та 63 (26,0%) особи із верифікованою прогресією РМЗ. Статистичну обробку результатів проводили з використанням електронних таблиць Microsoft Excel та пакета програм статистичної обробки PAST.

Результати. Отримані результати свідчать про чітку залежність між стадією захворювання та зростанням відсотка осіб із прогресією РМЗ. Відзначено відсутність вірогідної різниці між обома дослідними групами при вивченні середнього віку жінок, частоти ураження правої чи лівої молочної залози, кількості уражених метастазами регіонарних лімфатичних вузлів. За середнім розміром пухлини показники пацієнток, у яких в подальшому визначено верифіковане продовження РМЗ, вірогідно вищі, особливо при люмінальному A підтипі пухлини. Найбільший термін верифікації прогресії РМЗ характерний для II B стадії захворювання при люмінальному A підтипі пухлини. Найвища частота метастазування РМЗ відзначається у кістках, печінці та легенях.

Висновки. Вік жінки, локалізація новоутворення у правій або лівій молочної залози, кількість уражених метастазами регіонарних лімфатичних вузлів не впливають на прогресію РМЗ. Тривалість періоду до верифікації прогресування РМЗ залежить від стадії захворювання, молекулярного підтипу пухлини та її розміру.

ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ БІЛКА c-MYC У КАРЦИНОМАХ ЕНДОМЕТРІЯ З АГРЕСИВНИМ ПЕРЕБІГОМ ПУХЛИННОГО ПРОЦЕСУ

Н.П. Юрченко, О.В. Бресва, Л.Г. Бучинська

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.С. Кавецького НАН України, Київ, Україна
E-mail: laboncogen@gmail.com

Актуальним питанням сучасної онкогінекології залишається проблема біологічної гетерогенності раку ендометрія (РЕ), що визначає варіабельність клінічного перебігу захворювання і потребує оптимізації тактики лікування пацієнток. У зв'язку з цим в останні роки проводиться активний пошук і дослідження різних молекулярно-біологічних маркерів, які характеризують злоякісний потенціал пухлинних клітин ендометрія. На сьогодні встановлено, що експресія онкобілка c-Myc взаємопов'язана з експресією транскрипційного фактора E2F1 і може впливати на проліферативну активність пухлинних клітин, у зв'язку з чим актуальним є дослідження ролі зазначених маркерів у визначенні агресивності пухлинного процесу.

Мета: дослідити особливості експресії біомолекулярних маркерів c-Myc та E2F1 у карциномах ендометрія залежно від показників прогресії пухлинного процесу.

Об'єкт і методи. Дослідження проведено на зразках операційного матеріалу 55 хворих на PE I–II стадії за FIGO (середній вік — $60,4 \pm 2,6$ року). Вміст ДНК та проліферативний потенціал пухлинних клітин оцінювали методом проточної цитофлюориметрії, визначаючи індекс ДНК (iДНК) та індекс проліферації (ІП, %) відповідно. Оцінку експресії маркерів здійснювали за допомогою імуногістохімічного методу з використанням первинних антитіл до c-Myc (клон 9E10) та E2F1 (клон 2E10) шляхом підрахунку кількості позитивно забарвлених клітин (індекс мітки — ІМ, %).

Результати. При дослідженні експресії білка c-Myc встановлено, що серед пухлин з низьким ступенем диференціювання та глибокою інвазією пухлини у міометрій відзначали у три рази більшу кількість випадків з високим рівнем цього білка (ІМ > 10,0%), ніж у групі карцином, що характеризувалися помірним ступенем диференціювання та неглибокою інвазією (45,0 та 15,0% випадків відповідно; $p < 0,05$). Аналіз вмісту ДНК показав, що у 14,0% досліджених пухлин iДНК перевищував 1,2, що свідчить про наявність у цих новоутвореннях анеуплоїдії. При цьому серед анеуплоїдних пухлин виявлено достовірно більшу кількість випадків з високою експресією c-Myc (50,0%), ніж у групі диплоїдних пухлин (8,7%). У групі карцином з високим рівнем c-Myc спостерігалось зростання експресії транскрипційного фактора E2F1, який регулює його експресію, та визначалась вища проліферативна активність, ніж у пухлинах з низьким рівнем c-Myc (ІМ $6,7 \pm 1,2$ та $13,7 \pm 2,1$ для E2F1 відповідно; ІП $33,4 \pm 2,5$ та $26,1 \pm 2,4\%$ відповідно; $p < 0,05$). Виявлено позитивну кореляцію між експресією білка c-Myc і транскрипційного фактора E2F1 ($r = 0,58$; $p < 0,05$).

Висновок. Висока експресія c-Myc у карциномах ендометрія асоціюється з такими показниками прогресії пухлинного процесу, як низький ступінь диференціювання, глибока інвазія пухлини у міометрій, наявність анеуплоїдії та підвищений проліферативний потенціал, що асоціюється з експресією транскрипційного фактора E2F1. Визначені особливості експресії зазначених маркерів у карциномах ендометрія можуть бути основою для виявлення пухлин із більш агресивним перебігом захворювання.

VEGFR-2 EXPRESSION IN SQUAMOUS CELL LUNG CANCER

M.M. Baudarbekova

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

E-mail: baudarbekova@gmail.com

It is well known that neoangiogenesis is one of tumor progression key points where as prognostic and diagnostic value of VEGFR-2 for lung cancer is still unclear.

The aim: to study VEGFR-2 immunohistochemical expression in squamous cell lung cancer (SCLC).

Materials and methods. Pathomorphological and immunohistochemical studies of surgical material from 20 patients were conducted: 10 patients with SCLC without metastases formed study group I and 10 patients with SCLC with metastases in regional lymph nodes formed study group II. 10 samples of regional lymph nodes with metastases were also examined (III study group). Immunohistochemical study was carried out using polyclonal antibodies VEGFR-2 Ab-1 (ThermoScientific, USA) and was rated using the technique of digital morphometry of immunohistochemical slides [Patent of Ukraine 99314, IPC 2015.01 G01N 21/00 G06K 9/00]. The technique of digital morphometry of immunohistochemical slides].

Results. Non-metastatic SCLC (study group I) and metastatic SCLC (study group II) are characterized by high VEGFR-2 expression level: the medians of expression are 115.23 (97.35; 125.55) CUOD for non-metastatic tumors and 118.33 (110.03; 140.23) CUOD for metastatic tumors. Difference between the obtained results isn't statistically significant ($p > 0.05$). Relative areas of VEGFR-2-positive cells are 60.28 (50.77; 67.19)% for non-metastatic SCLC and 56.56 (44.19; 67.49)% for metastatic SCLC. The difference isn't statistically significant ($p > 0.05$). Lymph nodes with SCLC metastases (study group III) are characterized by medium VEGFR-2 expression level: Me = 89.67 (67.25; 100.65) CUOD. Relative area of VEGFR-2-positive cells is 50.99 (41.65; 60.10)% in this group.

Statistically significant difference between the medians of VEGFR-2 expression in study groups II and III was revealed using Mann — Whitney U-test: 118.33 (110.03; 140.23) CUOD vs 89.67 (67.25; 100.65) CUOD ($p < 0.05$). Moreover, statistically significant differences between the medians of VEGFR-2 expression and also between the relative areas of VEGFR-2 expression in study groups I, II, III were revealed using Kruskal — Wallis test: 115.23 (97.35; 125.55) CUOD vs 118.33 (110.03; 140.23) CUOD vs 89.67 (67.25; 100.65) CUOD ($p < 0.05$); 60.28 (50.77; 67.19)% vs 56.56 (44.19; 67.49) vs 50.99 (41.65; 60.10)% ($p < 0.05$).

VEGFR-2 is tyrosine kinase receptor that activates by VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D that leads to activation of MAPK-, PI3Ks-, and Akt-signaling pathways. Evidently, the changes in the characteristics of neovascularization that were described in this work reflect the different stages of epithelial-mesenchymal transition. These data may be useful for improving the diagnostic criteria and strategies of antiangiogenic therapy.

Conclusion. Squamous cell lung cancer is characterized by high VEGFR-2 expression level, while regional metastases of the tumor are characterized by medium VEGFR-2 expression level, and also by significantly lower area of VEGFR-2 expression.

DIAGNOSTICS AND PROGNOSTIC VALUES OF DISSEMINATED TUMOR CELLS IN BONE MARROW OF PATIENTS WITH GASTRIC CANCER FOR PERSONALIZED THERAPY

L. Bubnovskaya¹, S. Merentsev², D. Osinsky²

¹R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine

²City Clinical Oncological Center, Kyiv, Ukraine

E-mail: osinskysp12@ukr.net

Improving of the clinical outcome of the oncological patients may be first of all achieved due to early diagnostics. The most difficult problem is to detect the dormant metastases that are very often present before the operation. It is important that these early metastases are often formed in the bone marrow. The prognostic significance of disseminated tumor cells (DTC) in bone marrow (BM) of breast cancer patients at the time of primary diagnosis has been confirmed by a large pooled analysis. On the basis of these results, it was hypothesized that DTCs reflect the presence of minimal residual disease (MRD) and may be the precursor of subsequent metastatic disease. The success of adjuvant therapy is based on the ability to eradicate MRD before it becomes clinically evident. Currently, no diagnostic tools are available to monitor treatment response after the completion of adjuvant treatment and identify patients with the need for secondary adjuvant therapy due to persistent tumor cell load. Reevaluation of BM status may be a promising procedure because the presence of DTC is a possible surrogate marker for persistent MRD.

The aim: the evaluation of the clinical relevance of disseminated tumor cells (DTCs) in bone marrow (BM) of patients with gastric cancer (GC).

Materials and methods. A total of 89 patients (62 men and 27 women) with primary gastric cancer (GC) were enrolled into the study. Patients were

operated only. No patient received chemotherapy or radiation prior to surgery. All patients were thoroughly informed about the study that was approved by the Local Ethics Committee. Detection of tumor cells (cytokeratin-positive cells, CK-positive cells) in BM cytospin preparations was provided by APAAP method (alkaline phosphataseantialkaline phosphatase). Monoclonal mouse antibodies panCK (clone AE1/AE3, Dako Cytomation, Denmark) were used as primary antibodies. Statistical analysis.

Results. Overall, 51 patients (57.3%) had DTCs during follow-up. The mean number of DTCs in BM was $5.5 \pm 1.0/10^6$ mononuclear cells. Patients with category M₀ had DTCs in BM in 51.4% of cases (6.5 ± 2.4 CK-positive cells per 10^6 mononuclear cells), and patients with category M₁ in 78.9% cases (8.0 ± 2.0 CK-positive cells per 10^6 mononuclear cells). There was no association of DTCs in BM with clinicopathological characteristics. Overall survival (OS) of patients with category M₀ with DTCs in BM was shorter than that of patients with category M₀ and without DTCs in BM (log-rank test; $p < 0.0497$). If OS was analyzed for all patients (M₀ and M₁ categories) the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). Survival in patients was significantly shorter in patients with M₀ category with DTCs compared with those patients with no DTC: 22.5 vs 39.5 months (Student's test, $p < 0.05$). Survival in all patients (with M₀ and M₁ categories) was almost the same (24.9 and 22.2 months, resp.) independently from DTCs in BM.

Conclusion. Detection of DTCs in gastric cancer patients may be as relevant indicator for personalized cancer therapy, in particular in the choice of treatment tactic for GC patients. It can indicate that the detection of DTCs in BM may be considered as obligatory procedure before the decision concerning further treatment, in particular of patients with category M₀.

CLINICAL BENEFIT OF PERSONALIZED DENDRITIC CELL BASED IMMUNOTHERAPY IN IIB–IIIA STAGE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

N. Khranovska, O. Skachkova, O. Gorbach, V. Sovenko, A. Ganul, M. Inomistova, V. Orel

National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

E-mail: nkhranovska@ukr.net

Current immunotherapy options for non-small cell lung cancer (NSCLC) patients include tumor vaccines, cellular immunotherapies and immune checkpoint inhibition therapy, but which of them is most efficacious is unknown.

The aim: represent a data of 10-years follow-up study of DC-vaccine immunotherapy effectiveness in stage IIB–IIIA NSCLC patients.

Materials and methods. One hundred thirty eight patients with of IIB–IIIA stages lung adenocarcinoma (AC) and one hundred twelve patients with squamous cell carcinoma (SCC) were enrolled into the study. Patients were randomized into two groups: 1-st — patients received DCs immunotherapy in adjuvant setting, 2-nd — control group of patients who received surgery only. Autologous DCs loaded with micro particles of tumor cells were injected intravenously in 1–3 courses (6 months interval). One course consisted of 5 injections with one-month interval. For the analysis, patients within each group were divided into subgroups according to tumor histological origin and EGFR status. Patients were monitored for immune function measures before and 1 month after each DCs administration.

Results. Log-rank test revealed that the DC based immunotherapy contributes to significant increase in 5- and 10-years overall survival (OS) and event free survival (EFS) of NSCLC patients. Thus, the 5-years OS rate was 44.4% vs 30.4% and the 10-years OS rate — 30.3% vs 13.8% in DC-immunotherapy and control groups respectively ($p = 0.009$); HR = 0.60; 95% CI = 0.43–0.85. For patients in DC-immunotherapy group, the 5-years EFS rate was 42.8% in contrast to 23.5% in patients of control group ($p = 0.0085$). At 10-years follow-up, we could observe that the difference in EFS rates between two groups decreases, but remains statistically significant: 22.6% vs 10.5% ($p = 0.0032$); HR = 0.58; 95% CI = 0.42–0.80.

In patients with AC, 10-years OS rate was 43.5% vs 22.2% ($p = 0.01$); HR = 0.38; 95% CI = 0.21–0.67) and PFS rate was 29.3% vs 17.3% ($p = 0.015$); HR = 0.43; 95% CI = 0.25–0.74) in DCs immunotherapy and control groups respectively. According to Kaplan — Meier Survival Analysis, we didn't observed significant difference in 10-years OS ($p = 0.017$; HR = 0.64; 95% CI = 0.36–1.14) and PFS ($p = 0.26$; HR = 0.7; 95% CI = 0.34–1.23) in patients with SCC, who received DCs. According to proportional hazard Cox regression, EGFR mutations were not found to be associated with statistically significant increase risk of relapse and death in NSCLC patients who received DCs immunotherapy. Thus, 5-years EFS was 48.0% vs 18.0% ($p = 2.29$); HR = 1.6; 95% CI = 0.6–4.8; OS was 49.8% vs 16.7% ($p = 0.29$); HR = 1.6; 95% CI = 0.56–4.9.

Conclusion. DCs based immunotherapy enhanced 10-years OS and EFS in stage IIB–IIIA NSCLC patients. DC based immunotherapy contributes to significant increase of 10-years OS and PFS in patients with AC. Unfortunately, DC based immunotherapy don't provide survival benefit for patients with SCC. EGFR mutation positivity was not predictive of survival benefit from DCs based immunotherapy. Histological origin of lung cancer may have important clinical ramifications after DCs based immunotherapy.

CHOLESTEROL-METABOLIZING P450S AS POTENTIAL MOLECULAR TARGETS FOR PROSTATE CANCER THERAPY

O. Maksymchuk¹, I. Rosohatska¹, O. Mankovska¹, S. Semko², M. Pikuš², E. Stakhovskiy², V. Kashuba¹

¹Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine

²Taras Shevchenko National University of Kyiv

E-mail: o.v.maksymchuk@imbg.org.ua

Prostate cancer is one of the most common malignant neoplasms in men. Because of the increase in the number of cases as well as development of cancers resistant to conventional therapy, identification of the new molecular targets for the treatment and prevention is of great importance. For this purpose, many studies are aimed on revealing of molecular mechanisms of prostate cancer development. In this process, dietary lipids are largely involved and are considered as risk factors. It is known that cytochrome P450 plays a leading role in the metabolism of exogenous and endogenous compounds, in particular lipids. It is known that P450 dependent cholesterol metabolites are precursors of vitamins and hormones, such as vitamin D and androgens. These active molecules play a critical role in prostate carcinogenesis. From other hand, some individual exogenous factors (high fat diet, pollutants, drugs) can cause changes in the expression levels of cytochrome P450s (CYPs), especially in prostate, which, in turn, affects cell metabolism.

The aim: changes in cholesterol metabolism in prostate can significantly contribute to carcinogenesis. The study of the expression levels of cholesterol-metabolizing P450 enzymes in the tissues of the human prostate is performed in order to find new molecular targets for individual cancer therapy.

Materials and methods. The expression levels of cholesterol-metabolizing P450s (7B1, 27A1, 39A1, 51 and 1B1) were studied in pairs of samples of conditionally normal and tumor tissues of human prostate after prostatectomy by using method of Real-time PCR. All patients had histologically confirmed prostate cancer.

Results. We found that all studied P450s are expressed at a sufficiently high level in both conditionally normal and tumor tissues of human prostate. We detected significant individual differences in the expression levels of these P450s in the prostate. We found some differences in the expression levels of the CYPs between tumor and conditionally normal tissues in pairs of samples. Thus, the expression of genes 7B1, 39A1 and 51 was reduced by more than 2 times in the tumor compared with normal tissue in 12.5% of all studied patients. At the same time, the expression of 27A1 and 1B1 was increased 2 or more times in the tumor in 25.0% of cases.

Conclusion. Hence, individual level of cytochrome P450 most probably plays the important role in initiation and progression of prostate cancer. Based on that, cytochrome P450 enzymes are considered as potential targets for the individual targeted therapy and prevention.

EPIGENETIC MARKERS OF BLADDER CANCER: CAN WE DISTINGUISH CANCER FROM NON-CANCEROUS INFLAMMATION USING URINE AS SOURCE OF DNA?

O.S. Mankovska¹, K.R. Cherniavskiy², A.L. Savitskyy³, S.L. Semko⁴, B.O. Grechko⁴, Yu.M. Bondarenko⁵, V.I. Kashuba^{1,6}

¹Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine

²Taras Shevchenko National University of Kyiv

³National University of «Kyiv-Mohyla Academy»

⁴National Cancer Institute

⁵Institute of Urology, NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁶Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

E-mail: mankovska@gmail.com

Bladder cancer is one of the most common cancers in the world and also in Ukraine. The early diagnosis of bladder cancer remains the challenge, because the disease-specific symptoms for this pathology almost absent. Moreover, the primary signs of bladder cancer and urinary tract inflammation are very similar and it is important to find markers which can differentiate between those pathological conditions. Methylation of tumor suppressor genes and hypomethylation of oncogenes are early events in cancer and can be detected in cell-free DNA, which present in urine. But the regulation of the same genes can be disrupted during inflammation as well.

The aim: to study the potential markers of bladder cancer for their ability to distinguish between cancer and inflammatory disease of urinary tract.

Materials and methods. We collected the samples of urine of patients with bladder cancer and different inflammatory conditions of urinary tract (Institute of Urology). DNA was extracted from cell-free urine using standard phenol-chloroform method. After bisulfite treatment MSP PCR was performed and the qualitative results were analyzed using MDR method (MDR 3.2.0 software).

Results. The first studied set of genes was *VIM*, *TMEFF2* and *GDF15*. In the DNA from urine of bladder cancer patients (n = 46) those genes were methylated in 62.0; 47.6 and 42.5% respectively, while among patients with

inflammation (n = 12) *VIM* was methylated in 83.3%, *TMEFF2* in 16.7% and *GDF15* in 41.7% of the samples. MDR analysis demonstrated, that the most promising combination to discriminate cancer from cancer-free patients are *VIM* and *TMEFF2* (balanced accuracy 0.72619045). The next studied set consisted of *GDF15*, *RASSF1A*, *NKX3-1* and *MYO3A* genes. Among those genes *NKX3-1* demonstrated the highest percent of hypermethylation within bladder cancer samples, namely 100%. In DNA from urine from patients with inflammation *MYO3A* was methylated more often, then other genes (100%). MDR analysis showed that *GDF15*, *RASSF1A* and *NKX3-1* can differentiate between cancer and inflammation with balanced accuracy 0.6961. Finally, when we analyzed two studied sets together, we found that among all genes the best combination for our purpose was *VIM*, *GDF15* and *NKX3-1* with balanced accuracy 0.7381, sensitivity 0.8095 and specificity 0.6667.

Conclusion. Detection of methylated *VIM*, *GDF15* and *NKX3-1* in the cell-free DNA from urine of patients with urinary tract disorders are promising tool to help in cancer identification and distinguishing it from other pathologies. As maximum accuracy for cancer markers is important for using them in clinics, the additional candidate genes will be further investigated for this purpose.

THE EFFECTS OF IMMUNIZATION WITH XENOGENIC EMBRYO PROTEINS ON LYMPHOCYTES' REACTIONS IN PRECLINICAL TESTING

T.V. Symchych, N.I. Fedosova, O.M. Karaman, I.M. Voyeykova, H.V. Didenko

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Immunotherapy is becoming an important part of cancer patients' treatment. Cancer vaccines constitute one of the multiple immunotherapeutic tools thoroughly investigated by now. Independently of the vaccine type and targeted antigens, the main goal of the cancer vaccine application is to elicit specific anticancer immune response able to suppress tumor growth. In the previous research, it was shown that immunization with chicken embryo proteins (tested as a source of antigens for xenogeneic anticancer vaccines to be engineered) has antitumor activity on a Lewis Lung Carcinoma (LLC) model.

The aim: to examine the effects of immunization with chicken embryo proteins (CEP) on lymphocytes' activity in mice bearing LLC.

Materials and methods. Male C57Bl mice were immunized with CEP on day 1; 8 and 15 after the LLC transplantation. Immune reactions were checked on day 7; 14; 21 and 28 after the tumor challenge. Cytotoxic activity (CTA) of natural killer cells (NK), cytotoxic T-lymphocytes (CTL) and antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) was determined by the MTT assay. Lymphocytes proliferation was studied by the *in vitro* blast-transformation assay. IFN- γ , IL-4, IL-10 and IgG level in blood serum was analyzed by ELISA. The data of the immunized group were compared with the ones of unimmunized tumor-bearing control group and with the intact mice of the same strain, sex and age.

Results. The specific anti-LLC immune response in the unimmunized tumor-bearing mice was evidently suppressed: as compared to the intact control group, CTL CTA in the unimmunized tumor-bearing mice was lower by 26.9 and 69.9% on day 14 and 28 of tumor growth (p < 0.05); ADCC was lower by 18.6; 76.9 and 75.0% (p < 0.05 on days 7; 14 and 28). Moreover, spontaneous blast-transformation of the unimmunized tumor-bearing mice's lymphocytes was negatively linked with the increase in IL-10 in blood serum (r = -0.56; p = 0.08), that additionally points to the domination of immunosuppressive milieu in the group.

On the contrary, immunization with CEP elicited both NK and CTL activation in the treated group of mice. Compared to the unimmunized tumor-bearing group, the NK CTA of the immunized mice was by 61.5% higher on day 7 after the tumor challenge (p < 0.05); the lymphocyte proliferation induced by the antigens of LLC cells was by 94.4; 49.7, and 163.4% significantly higher on day 14; 21 and 28 respectively; the CTL CTA was by 94.9; 49.4 and 164.3% significantly higher on day 14; 21 and 28; lymphocytes' ADCC was 388.9, 114.0 and 246.5% significantly higher on day 14; 21 and 28 respectively. In the immunized group, the increase in NK CTA on day 7 coincided with a sharp IFN- γ increase in blood serum, which exceeded the intact mice IFN level by 9.4 times (p = 0.08). The IFN to IL-4 ratio in the group of immunized mice reached 81.7, whereas in the control tumor-bearing group it made 36.9, and in the intact group it was only 10.2.

IL-4 production did not differ from the intact level in the group of unimmunized mice; neither was it affected by immunization. Almost the same number of untreated and immunized mice produced IgG specific for CEP or LLC-cells' antigens. The level of either CEP- or LLC-specific IgG did not differ significantly between immunized and unimmunized groups, except for the tendency to higher level of CEP-specific IgG (p = 0.07) and insignificant 58.9% increase in LLC-specific IgG in the former group on day 14 after the tumor challenge.

Conclusion. The immunization with CEP after the transplantation of Lewis lung carcinoma elicited predominantly cellular specific and unspecific immune reactions in C57Bl mice. Our findings provide an insight into the potential of CEP to elicit immune response in tumor-bearing mice.

STUDY THE ACTIVITY OF dsRNase IN THE DEVELOPMENT OF PROSTATE CANCER

A.V. Verbinenko¹, E.O. Stakhovskiy², Y.V. Vitruk²,
O.A. Samoylenko¹, V.O. Shlyakhovenko¹

¹R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine

²National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

E-mail: verbinenko_alla@ukr.net

Ribonucleases (dsRNases) that target degrade double-stranded RNAs (dsRNA) play an important role in the overall cellular metabolism. Recently, it was discovered their role in maturation of transport RNA and destroying many viral RNA, their activity is changed in the radiation, affected under the influence of alkylating agents. Recently, their important role in the production of many types of micro-RNA has been established.

The aim: to study dsRNases activity in prostate tissues at different stages (I–IV) of prostate cancer development.

Materials and methods. Prostate tissue has been obtained from the Department of Plastic and Reconstructive Oncological Urology at the National Cancer Institute after surgical removal of the prostate gland from 46 men aged 50 to 78 years. Tissue samples were stored in a frozen state at a liquid nitrogen temperature of -196°C . The frozen material was chopped mechanically before use. The ground samples were extracted with cooled 0.1M tris buffer pH 7.8. The homogenat centrifuged at 1500 rpm, and the supernatant was used to analyze the enzymatic activity. The extract was incubated with RNA and bromide ethidium at the temperature of 37°C during 60 minutes. The kinetic measurements of the fluorescence parameters were performed at intervals of 30 seconds on a multifunctional Synergy HT microplate reader, SIAFRTD, (Bio-Tek Instruments, Winooski, VT), excitation wavelength of 312 nm and radiation wavelength of 605 nm.

Results. The results of the research show that dsRNases activity in patients with prostate cancer depends on the stage of tumor growth. With the progression of the disease (I–IV stages), enzymatic dsRNA activity progressively decreases.

Conclusion. The results obtained can be used as an additional marker in assessing the level of progression and effectiveness of prostate cancer treatment.

THE CHANGE IN THE EXPRESSION OF INTERFERON- γ AND LEVEL OF APOPTOSIS IN BLADDER CANCER CELLS FROM T24/83 CANCER CELL LINE UNDER THE COMBINED APPLICATION OF CISPLATIN AND POLYPHENOLIC COMPOUND MELANIN

P. Yakovlev¹, L. Garmanchuk², L. Ostapchenko², O. Gorbach³,
N. Khranovska³

¹Bogomolets National Medical University

²Taras Shevchenko National University of Kyiv

³National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Cancer cells produce cytokines mimicking normal immune response. This mimicking ignites the processes which enhance progressive growth of tumors, in particular promote angiogenesis and metastasizing. Interferon- γ (IFN- γ) is a major cytokine in the immune response system. It induces antiviral effects, affecting the macrophages and natural killers. In the cancer setting it has dual role, both restraining and promoting the carcinogenesis. Chemotherapeutic drugs and biological agents capable of affecting the expression and activity of the immunocompetent molecules resulting in optimization of treatment outcomes deserve close attention.

The aim: to study the expression of interferon gamma in the bladder cancer cells from the T24/83 urothelial cancer cell line, and level of apoptosis under the effect of cisplatin, polyphenolic compound melanin, and combination of both.

Materials and Methods. The T24/83 bladder cancer cell line was obtained from Sigma (USA). The polyphenolic compound melanin was received from Taras Shevchenko National University of Kyiv, department of biomedicine. The concentration of cisplatin for the experiment was 0.05 mM, and melanin was 5 mg/ml. We studied the expression of mRNA of IFN- γ with use of glyceraldehyde 3-phosphatedehydrogenase (GAPDH) method. The number of apoptotic cells was assessed with use of image and flow cytometry under light microscopy.

Results. Expression of the IFN- γ and the level of apoptotic cells in the urothelial cancer cell lines T24/83 under the application of cisplatin, melanin and combination of both compounds presented in the Fig. 1 and 2.

Application of cisplatin to the culture of T24/83 bladder cancer cell line suppressed expression of IFN- γ by 1.8 times, and enhanced the apoptosis in cancer cells by 1.8 times; melanin alone suppressed expression of IFN- γ by 7.9 times, and raised level of apoptosis — by 1.6 times; and combined application of cisplatin and melanin leads to suppression of the IFN- γ by 6.9 times, and higher increase in level of apoptosis — by 2.1 times, as compared to control.

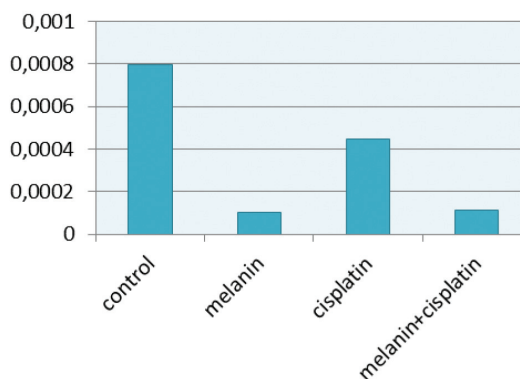


Fig. 1. Expression of interferon-gamma in the urothelial cancer cell lines T24/83 under the application of cisplatin, melanin and combination of both compounds

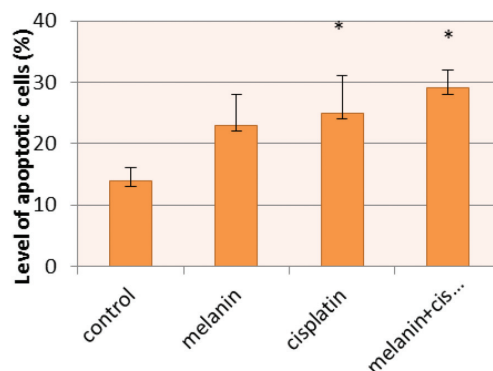


Fig. 2. Change in the level of apoptosis of T24/83 urothelial cancer cells under the application of cisplatin, melanin and combination of both compounds.

Conclusion. Application of cisplatin, melanin, and their combination suppress the expression of interferon-gamma in the urothelial cancer cells from the T24/83 cancer cell line, and progressively raises the level of apoptosis of cancer cells, although the effect is not reciprocal. The highest suppression of IFN- γ is achieved with melanin, whereas the highest number of apoptotic cells were observed under combined application of cisplatin with melanin.

THE CHANGE IN THE EXPRESSION OF TLR4 IN BLADDER CANCER CELLS FROM T24/83 CANCER CELL LINE UNDER THE COMBINED APPLICATION OF CISPLATIN AND POLYPHENOLIC COMPOUND MELANIN

P. Yakovlev¹, L. Garmanchuk², A. Negelia², O. Scachkova³

¹Bogomolets National Medical University

²Taras Shevchenko National University of Kyiv

³National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Toll like receptors (TLR) belong to the family of transmembrane sensors of cell death and tissue remodelling, which recognize molecular patterns of bacterial or cellular origin affecting the cell cycle, and promoting the proliferation. The classic effects of TLR activation are enhancement and modification of innate and acquired immunity. TLRs play universal role in cancer, and they may be upregulated in the cancer cell, leading to the development of tumor and its progression. As cell death and tissue damage are either consequences of the tumor progression or the outcome of the environmental factors leading to the cancer initiation, the activation of the TLR4 could be viewed as an important event in the carcinogenesis. Drugs and adjuvant components which modulate the expression of the TLRs deserve close clinical attention.

The aim: to study the change in the expression of the Toll-like receptor type 4 in the bladder cancer cells from the cancer cell line T24/83 under the effect of cisplatin, polyphenolic compound melanin, and combination of both.

Materials and methods. The T24/83 bladder cancer cell line was obtained from «Sigma» Inc. (USA). The polyphenolic compound melanin was received from Taras Shevchenko National University of Kyiv. The concentration of cisplatin for the experiment was 0.05 mM, and melanin was 5 mg/ml. The level of TLR4 expression in the cell was determined with RT-PCR at 7500 Real-Time PCR Systems («Applied Biosystems», USA) and specific primers and asym-

metric cyan cationic fluorochrom SYBRGreen (C₃₂H₃₇N₄S⁺) with spike of consumption at $\lambda_{\text{max}} = 488$ nm and fluorescence at $\lambda_{\text{max}} = 522$ nm.

Results. Expression of TLR-4 in the control samples of urothelial cancer cells T24/83 line was 0.0064 y.e. Application of cisplatin to cells of this line decreases the expression of the TLR4 by 18%, application of polyphenolic compound melanin — by 59%, and combined application of cisplatin and melanin demonstrates the highest decline in TLR4 expression of 71% compared to control.

Conclusion. Both cisplatin and polyphenolic compound melanin demonstrate suppression of TLR4 expression in the T24/83 bladder cancer cell line, but the highest level of suppression compared to control is achieved with combined application of both substances.

ZINC CONTENT IN PROSTATE CANCER TISSUES

*O.V. Zhukova¹, E.O. Stakhovskiy², Y.V. Vitruk²,
O.A. Samoylenko¹, V.O. Shlyakhovenko¹*

¹*R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology,
NAS of Ukraine*

²*National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine
E-mail: alena_gr_60@ukr.net*

Prostate gland belongs to human organs, characterized by high zinc content. Zinc belongs to elements that are characterized by high biological activity. The zinc atom is part of the prosthetic group of many vital enzymes. High zinc content in the human body is noted in the prostate, skin, pancreas, bones and peripheral blood lymphocytes. The zinc atom is part of a group of so-called zinc-finger proteins that control binding of tran-

scription factors to a DNA molecule and thus affect the epigenomic regulation of many genes. Zinc is part of the structure of many hydrolytic enzymes, in particular — a number of ribonucleases. In the literature there is evidence that in diseases of the prostate gland zinc content in the prostate tissue is reduced, but these data from different authors are ambiguous, and require additional research. Particularly relevant is the study of zinc content in prostate cancer tissues.

The aim: to study zinc content in prostate tissues at different stages of prostate cancer.

Materials and methods. Prostate tissue was obtained from the Department of Plastic and Reconstructive Oncological Urology at the National Cancer Institute after surgical removal of the prostate gland in 48 men aged 50 to 78 years. Before determining the zinc content, tissue samples were stored in a frozen state at a liquid nitrogen temperature of -196 °C. The dithizone method was used to determine zinc. The measurements were carried out at a wavelength of 535 nm on a spectrophotometer Agilent 8453.

Results. The zinc content in the prostate tissues of patients with prostate cancer (I–IV stages) was determined in the work. The average zinc content in malignant tumors of the human prostate in stage I was 106.81 ± 23.2 mg/g tissue, in stage II — 32.02 ± 6.21 mg/g tissue, in stage III — 25.32 ± 10.72 mg/g tissue, at stage IV — 40.26 ± 8.41 mg/g tissue. This level is significantly lower than in healthy subjects and benign prostatic hyperplasia.

Conclusion. The findings suggest a significant decrease in zinc levels in prostate tissue in cancer. The research results can be used as an important additional test in the diagnosis of prostate cancer.