

М.С.Петренко, А.А.Горбик, В.В.Рудая// Мат. 20-международной конференции «Сахаровские чтения 2020 года: экологические проблемы XXI века» в 2 частях. под редакцией С.А. Маскевича, М.Г.Герменчук . Минск, МГЭУ им.А.Д.Сахарова. – 2020. – С.144–147.

5. С.В. Петренко. Изучение обеспеченности микроэлементами селена, йода, железа и цинка населения различных экологических регионов Республики Беларуси с высокими показателями заболеваемости щитовидной железы/С.В. Петренко, Б.Ю. Леушев, Л.С. Гуляева, Д.А. Никитин, С.А. Лаптенюк// Журн. Белорус. гос. ун-та. Экология. №4. 2018. – с.109–118.

**ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА С УСТАНОВЛЕННЫМ
МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИМ ПРОФИЛЕМ ПАЦИЕНТОК, СТРАДАЮЩИХ
РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РАЗЛИЧНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА**

**ASSESSMENT OF HORMONAL STATUS WITH AN ESTABLISHED
MOLECULAR-BIOLOGICAL PROFILE OF PATIENTS WITH BREAST CANCER
OF DIFFERENT REPRODUCTIVE PERIOD**

А. И. Прокопук, К. В. Юрченкова, Е. М. Шпадарук, Р. М. Смолякова
A. Prokopuk, K. Yurchankova, K. Shpadaruk, R. Smolyakova

*Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
prokopuk.anna@mail.ru
Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus*

В ходе проведенного исследования было установлено, что люминальный А подтип у пациенток с РМЖ ассоциирован в 100% случаях с повышенным содержанием в крови эстрадиола, прогестерона и пролактина. В постменопаузальном периоде люминальный Б (Her-2-положительном) подтип ассоциирован со 100% повышением концентрации гормонов эстрадиола и прогестерона. У пациенток с сохранённой овариально-менструальной функцией люминальный Б (Her-2-положительный) подтип в 37,5% случаев ассоциирован с повышенным содержанием эстрадиола. Люминальный Б (Her-2-отрицательный) подтип ассоциирован с повышенным содержанием в крови эстрадиола, прогестерона и пролактина у 100% пациенток. Her-2/neu-положительный подтип ассоциирован с пониженным содержанием эстрадиола в сыворотке крови у 33% пациенток и пониженным уровнем прогестерона у 83% пациенток. У пациенток при триплет-негативном подтипе, диагностировано повышенное содержание эстрадиола и прогестерона в крови у 100% пациенток.

In the course of the study, it was found that the luminal A subtype in patients with breast cancer is associated in 100% of cases with increased blood levels of estradiol, progesterone, and prolactin. In the postmenopausal period, the luminal B (Her-2-positive) subtype is associated with a 100% increase in the concentration of the hormones estradiol and progesterone. In patients with preserved ovarian-menstrual function, luminal B (Her-2-positive) subtype in 37.5% of cases is associated with increased estradiol content. Luminal B (Her-2-negative) subtype is associated with increased blood levels of estradiol, progesterone, and prolactin in 100% of patients. The Her-2 / neu-positive subtype is associated with decreased serum estradiol levels in 33% of patients and decreased progesterone levels in 83% of patients. In patients with a triple-negative subtype, an increased content of estradiol and progesterone in the blood was diagnosed in 100% of patients.

Ключевые слова: рак молочной железы, иммуногистохимический метод, молекулярные подтипы, гормоны, гормональная регуляция, радиоиммунный метод, менопауза.

Key words: breast cancer, immunohistochemical method, molecular subtypes, hormones, hormonal regulation, radioimmunoassay, menopause.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2021-2-93-96>

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) – это гетерогенное заболевание, которое является одной из основных проблем клинической онкологии. Прирост РМЖ по данным Белорусского канцер регистра каждый год составляет 1,2–1,5% и занимает 1 место среди онкологической патологии у женщин [1]. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о существенном повышении уровня случаев рака молочной железы в группах радиационного риска через 50 лет после формирования эффективных доз облучения и сокращения среднего возраста женщин с впервые диагностированным раком молочной железы. Были получены данные, что РМЖ может индуцироваться дозами ниже 0,5 Гр. Зависимость доза-эффект носила линейный характер. Риск развития ра-

диационно-индуцированного РМЖ возрастал у женщин, подвергшихся радиационному воздействию во время гормональных перестроек организма (менархе, менопауза, беременность и лактация). Увеличение частоты общей онкологической заболеваемости и распространенности РМЖ зафиксировано через 20-30 лет после облучения у женщин [2]. Успех лечения рака молочной железы во многом зависит от его молекулярно-биологического подтипа и гормонального статуса, определяемых в опухолевой ткани и периферической крови пациенток.

Цель исследования. Определение концентрации половых гормонов в крови пациенток различного репродуктивного периода при установленных молекулярно-биологических подтипах карцином молочной железы.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили клинические данные, опухолевая ткань и периферическая кровь 45 пациенток, страдающих РМЖ и получавших специальное лечение в ГУ РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова. Средний возраст пациенток составил – 53,5±13,8 года. Определение уровней экспрессии тканевых антигенов (рецепторов эстрогенов, рецепторов прогестерона, Her-2/neu, Ki-67), у пациенток, страдающих РМЖ, осуществлялось иммуногистохимическим методом с применением наборов DAKO (Дания), с системой визуализации (EnVision+), а также проводилось количественное определение в крови концентраций гормонов (эстрадиол, прогестерон и пролактин) радиоиммунным методом на анализаторе «470-0050 WIZARD», PerkinElmer (США), используя наборы реагентов «РИА-ЭСТАДИОЛ-СТ», «РИА-ПРОГЕСТЕРОН-СТ», «ИРМА-ПРОЛАКТИН-СТ» (Республика Беларусь).

С помощью иммуногистохимического метода были определены молекулярно-биологические профили рака молочной железы. Люминальный А подтип диагностирован у 10 пациенток (22%), люминальный В (Her-2/neu отрицательный) подтип обнаружен у 7 пациенток (16%), люминальный В (Her-2/neu-позитивный) подтип детектирован у 14 пациенток (31%), Her-2/neu-позитивный (нелюминальный) подтип диагностирован у 5 пациенток (11%), а триплет-негативный подтип выявлен у 9 пациенток (22%) [3].

В связи с тем, что пациентки в постменопаузальном периоде наиболее подвержены заболеванию РМЖ, следует принять во внимание, что важным является проведение сравнительной характеристики гормонального статуса пациенток с РМЖ. Для этого весь контингент пациенток был разделен на две подгруппы в соответствии с репродуктивным статусом женщин. В первую подгруппу включено 18 пациенток с клинически установленной сохраненной овариально-менструальной функцией, средний возраст составил 44,43±2,37 года. Во вторую подгруппу исследования включено 24 пациентки со средним возрастом 61,46±5,88 года, находящихся в клинически установленном постменопаузальном периоде. Каждая подгруппа характеризовалась различными уровнями исследуемых гормонов.

Результаты исследования. Для определения молекулярно-биологического подтипа РМЖ было проведено иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии тканевых маркеров (рецепторов эстрогенов и прогестерона, рецептора эпидермального фактора роста второго типа (HER-2/neu) и пролиферативного антигена Ki-67).

При оценке уровня экспрессии рецепторов эстрогенов из всех позитивных опухолей молочной железы установлено, что у 27% пациенток опухоль была положительной по рецепторам эстрогенов, что ассоциировано с благоприятным прогнозом. Рецептор-отрицательная экспрессия установлена в 40% случаев и сопровождается устойчивостью к гормональной терапии. У 33% пациенток отмечена слабоположительная опухоль по рецептору эстрогенов. Положительный уровень рецепторов прогестерона (PR) в опухоли отмечен в 24% случаях, у 60% пациенток опухоль была рецептор-отрицательной.

В проведенном исследовании отсутствие экспрессии Her-2/neu выявлено в 36% случаев, в 24% случаев наблюдался низкий уровень экспрессии (score 1+), в 16% – умеренный уровень экспрессии (score 2+), в 24% случаев детектирована гиперэкспрессия (score 3+) в опухолевых тканях пациенток.

Согласно литературным данным [4], избыточная экспрессия HER-2/neu свидетельствует о неблагоприятном прогнозе течения заболевания. При проведении исследования гиперэкспрессия (score 2+ и score 3+) была выявлена у 40% пациенток, страдающих РМЖ. В связи с этим, выявление HER-2/neu может служить независимым маркером неблагоприятного прогноза, повышенного риска рецидива заболевания.

В ходе проведенного исследования отсутствие экспрессии тканевого антигена Ki-67 установлено в 13% случаев, в 40% – низкий уровень экспрессии, в 22% – умеренный, в 24% случаев обнаружена гиперэкспрессия пролиферативного антигена в опухолевых тканях пациенток с раком молочной железы.

Таким образом, при определении иммунофенотипа опухоли у пациенток с раком молочной железы по оценке уровня экспрессии ER и PR установлено, что в 40% случаев выявлена эстроген-негативная и в 60% случаев прогестерон-независимая опухоль. Избыточная экспрессии HER-2/neu (score 2+, score 3+) обнаружена у 40% пациенток с раком молочной железы, и в 47% случаев выявлена гиперэкспрессия пролиферативного антигена Ki-67 (>50% клеток), что ассоциировано с агрессивным течением заболевания и риском прогнозирования раннего метастазирования.

У пациенток, страдающих раком молочной железы, на основе оценки экспрессии тканевых антигенов выявлены прогностически значимые молекулярно-биологические подтипы опухоли.

Результаты исследования показали, что Люминальный А подтип, характеризующийся высокой экспрессией рецепторов эстрогенов (РЭ) и рецепторов прогестерона (РП), отсутствием экспрессии Her-2/neu и низким уровнем экспрессии Ki-67 (<20%), детектирован у 10 пациенток (22%) и является наиболее благоприятной формой РМЖ. Люминальный В (Her-2/neu отрицательный) подтип, характеризующийся отсутствием экспрессии рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа на фоне экспрессии РЭ и наличием одного из факторов: отсутствием экспрессии РП или повышенной экспрессией Ki-67 (>20%), обнаружен у 7 пациенток (16%). Люминальный

B (Her-2/neu-позитивный) подтип, характеризующийся высоким уровнем экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, гиперэкспрессией рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа и повышенной экспрессией Ki-67 (>20%), выявлен у 14 пациенток (31%). *Her-2/neu-позитивный (нелюминальный) подтип*, характеризующийся отсутствием экспрессии РЭ и РП (менее 20%), на поверхности опухолевых клеток присутствует избыток HER-2-рецепторов, детектируется экспрессия Ki-67>14%. Данный тип выявлен у 5 пациенток (11%) от всех исследуемых случаев РМЖ. Триплет негативный подтип, характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER-2/neu, обнаружен у 9 пациенток (20%) с РМЖ. Этот тип опухоли прогностически менее благоприятен и ассоциируется с агрессивным течением заболевания, а также высоким риском рецидива, быстрым метастазированием и снижением продолжительности жизни.

При проведении сравнительной характеристики было выявлено, что при люминальном *A* подтипе у пациенток с РМЖ в периоде постменопаузы наблюдалось в 100% случаях повышенное содержание уровней гормонов в крови эстрадиола, прогестерона и пролактина. Пониженное содержание фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов у данной группы пациенток с РМЖ выявлено в 100% случаях соответственно.

В ходе проведенного исследования у пациенток в постменопаузальном периоде при люминальном *B (Her-2-положительном)* подтипе выявлено, что повышенные концентрации гормонов эстрадиола и прогестерона сохраняются в равном соотношении в 100% случаях соответственно. Пониженная концентрация лютеинизирующего гормона обнаружена в 45% случаях. У 55% пациенток уровень концентрации исследуемого гормона находился в пределах нормы (>12 МЕ/л). Пониженное содержание гормона ФСГ у данной категории пациенток констатировано в 75% случаях. Содержание ФСГ в периферической крови в пределах нормы (>30 МЕ/л) выявлено у 25% пациенток. В сыворотке крови пациенток диагностировано повышенное содержание пролактина у 61%, а в 39% случаев данный показатель соответствовал норме (2,8–12,3 нг/мл).

У пациенток, страдающих РМЖ с сохранённой овариально-менструальной функцией при люминальном *B (Her-2-положительном)* подтипе выявлено, повышенное содержание эстрадиола в крови в 12,5% случаев, сниженное – в 37,5% случаев. У 50% пациенток данной группы содержание эстрадиола в сыворотке крови находилось в пределах нормы (0,2–0,8 нмоль/л). Повышенное и пониженное содержание прогестерона в сыворотке крови пациенток с РМЖ сохранялось в равном соотношении по 25% случаев соответственно. У 50% пациенток концентрация прогестерона в периферической крови находилась в пределах нормы (6–45 нмоль/л). Повышенное содержание ЛГ в крови обнаружено у 37,5% пациенток, пониженное – у 12,5% пациенток. Нормальный уровень концентрации ЛГ (1–10 МЕ/л) выявлен в 50% случаев. Повышенное и пониженное содержание ФСГ в периферической крови пациенток с РМЖ сохранялось в равном соотношении – по 12,5% соответственно. Нормальные значения изучаемого гормона установлены (1,5–6 МЕ/л) у 75% пациенток.

Анализ проведенного исследования показал, что у 100% пациенток в постменопаузальном периоде при люминальном *B (Her-2-отрицательном)* подтипе выявлено повышенное содержание в периферической крови гормонов эстрадиола, прогестерона и пролактина. Нормальные значения ЛГ (>12 МЕ/л) и ФСГ (>30 МЕ/л) в сыворотке крови обнаружены у 100% пациенток соответственно.

У пациенток, страдающих РМЖ, с сохранённой овариально-менструальной функцией при люминальном *B (Her-2-отрицательном)* подтипе, содержание эстрадиола в сыворотке крови у 50% пациенток находилось в пределах нормы (0,2–0,8 нмоль/л). Повышенное содержание изучаемого гормона выявлено у 50% пациенток. У 50% пациенток концентрация прогестерона в крови находилась в пределах нормы (6–45 нмоль/л). Повышенная концентрация прогестерона в крови обнаружена в 50% случаев. Повышенное содержание в крови ЛГ установлено у всех изученных пациенток. Содержание ФСГ в пределах нормы (1,5–6 МЕ/л) выявлено у 100% пациенток. Повышенное содержание пролактина диагностировано у 50% пациенток и у 50% пациенток данный показатель соответствовал норме (3,9–27,7 нг/мл).

В ходе анализа выполненных исследований у пациенток в постменопаузальном периоде при *Her-2/neu-позитивном* подтипе, выявлено пониженное содержание эстрадиола в сыворотке крови у 33% пациенток, нормальный уровень данного гормона установлен у 67% пациенток. У пациенток (17% случаев) в период менопаузы наблюдался повышенный уровень прогестерона в периферической крови и пониженный уровень прогестерона – у 83% пациенток. Повышенная концентрация ЛГ обнаружена в 33% случаев, понижение содержания – в 17%. Нормальный уровень (>12 МЕ/л) выявлен у 50% пациенток. В анализируемой группе пациенток отмечено повышение содержания ФСГ у преобладающего количества (50% случаев) пациенток с РМЖ, снижение содержания – в 17% случаев, нормальные значения установлены (>30 МЕ/л) у 33% пациенток. В сыворотке крови рассматриваемой группы пациенток диагностировано повышенное содержание пролактина в 100% случаев.

В ходе проведенного исследования у 100% пациенток в постменопаузальном периоде при триплет-негативном подтипе, диагностировано повышенное содержание гормонов эстрадиола и прогестерона в крови. У 50% пациенток установлено снижение содержания в крови ЛГ. Нормальный уровень содержания данного гормона (>12 МЕ/л) выявлен у 50% пациенток. При изучении уровня концентрации ФСГ было установлено, что у 88% пациенток выявлено снижение содержания данного гормона, тогда как норме соответствовал данный показатель в 22% случаев (>30 МЕ/л). В 62,5% случаев наблюдалось снижение концентрации пролактина в крови, а в 37,5% случаев данный показатель соответствовал норме (2,8–12,3 нг/мл).

У пациенток, страдающих РМЖ с сохранённой овариально-менструальной функцией при триплет-негативном подтипе, отмечено, что повышенное и пониженное содержание эстрадиола в сыворотке крови сохраняется

в равном соотношении – по 33,3% случаев соответственно. У 33,3% пациенток уровень эстрадиола в периферической крови находился в пределах нормы (0,2–0,8 нмоль/л). Содержание прогестерона в сыворотке крови в 67% случаев находилось в пределах нормы (6–45 нмоль/л), повышенное – в 33% случаев. Анализ концентрации ЛГ в крови показал его повышение в 33% случаев. У 67% пациенток концентрация ЛГ в крови соответствовала норме (1–10 МЕ/л). Нормальные значения (1,5–6 МЕ/л) ФСГ установлены у 100% пациенток. В периферической крови пациенток, страдающих раком молочной железы с сохранённой овариально-менструальной функцией диагностировано повышенное содержание пролактина у 33% пациенток, а в 67% случаев данный показатель соответствовал норме (3,9–27,7 нг/мл).

Заключение. При оценке уровня гормонов у пациенток различного репродуктивного периода с установленными молекулярно-биологическими подтипами было выявлено, что при люминальном А подтипе у пациенток с РМЖ в периоде постменопаузы наблюдалось в 100% случаях повышенное содержание уровней гормонов в крови эстрадиола, прогестерона и пролактина. При люминальном Б (*Her-2-положительном*) подтипе у постменопаузальных пациенток в 100% случаев выявлены повышенные концентрации эстрадиола и прогестерона. У пациенток, страдающих РМЖ с сохранённой овариально-менструальной функцией при люминальном Б (*Her-2-положительном*) подтипе выявлено, повышенное содержание эстрадиола в крови в 12,5% случаев, сниженное – в 37,5% случаев. При *Her-2/неу-позитивном* подтипе у пациенток в постменопаузальном периоде выявлено пониженное содержание эстрадиола в сыворотке крови у 33% пациенток, нормальный уровень данного гормона установлен у 67% пациенток. У пациенток, страдающих РМЖ с сохранённой овариально-менструальной функцией при триплет-негативном подтипе, отмечено, что повышенное и пониженное содержание эстрадиола в сыворотке крови сохраняется в равном соотношении – по 33,3% случаев соответственно.

Таким образом, изучение комплексной характеристика концентрации гормонов в крови с молекулярно-биологических подтипами помогает в прогнозе течения заболевания и позволяет патогенетически обоснованно выбрать персонифицированный объем противоопухолевой терапии у данной категории пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новые показатели функционального состояния HSP27 в опухолевых клетках рака молочной железы при различных вариантах *Her2/neu* – статуса / Е.В. Кайгородова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – Т.1. – С. 38-44
2. Молекулярно-генетические и радиационные факторы риска развития рака молочной железы (обзор литературы) / Б.А. Апсаликов [и др.] // Вестник. – 2016. – Т.1. – С.215-219
3. Прокопук, А.И. Молекулярно-генетическая характеристика карцином молочной железы / А.И. Прокопук, Р.М. Смолякова, Е.М. Шпадарук, И.Н. Андреева // Сахаровские чтения 2020 года: экологические проблемы XXI-го века. – Минск. – 2020. – С. 252–255
4. Тканевые маркёры как факторы прогноза при раке молочной железы / Е.С. Герштейн [и др.] // Практическая онкология / под ред. С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. – СПб: Центр ТОММ, 2004. – С. 41–50

БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ПЛОДОВЫХ ТЕЛ ЛЕКАРСТВЕННЫХ БАЗИДИОМИЦЕТОВ BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THE COMPONENT COMPOSITION OF FRUIT BODIES OF MEDICINAL BASIDIOMYCETES

**А. С. Родзькин, Т. С. Ерчинская, Н. В. Иконникова
A. S. Rodzkin, T. S. Erchinskaya, N. V. Ikonnikova**

Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
rodzkin@mail.ru

Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

В плодовых телах штаммов грибов родов *Ganoderma*, *Inonotus*, *Phallus* и *Pleurotus* проведено исследование содержания основных биохимических компонентов: белка, полисахаридов, липидов, меланиновых пигментов и фенольных соединений. Количество общего и истинного белка составило 14,6-28,0% и 10,9-18,5%, соответственно, полисахаридов – 10,8-28,4%, липидов – 3,1-3,5%, фенольных соединений – 580-2200 мг%. Более высокое содержание белка отмечено у штаммов гриба *P. ostreatus*, полисахаридов – у штаммов *G. lucidum* и *Ph. impudicus*, фенольных соединений – у штаммов гриба *I. obliquus*. Наибольшее количество полисахаридов (22,0-24,0%) выделено из плодовых тел *G. lucidum* (рейши). Лидер по содержанию полисахаридов в сухой биомассе плодовых тел – гриб *Phallus impudicus* (веселка обыкновенная). Плодовые тела