

угасают клинические проявления генитального пролапса, повышается качество жизни пациентов.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кулавский В.А., Насырова С.Ф., Шавалеева Ф.А. Современные технологии в лечении больных с пролапсом гениталий // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2012.
2. Чурсин В.В., Жорова В.Е., Буралкина Н.А. и др. Взгляд хирурга на нерешенные вопросы пролапса тазовых органов // *Гинекология*. 2018; 20 (1): 88–91.
3. Ю.А. Болдырева, В.Б. Цхай, А. М. Полстяной, О. Ю. Полстяная Современные возможности профилактики пролапса тазовых органов // *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):7-17. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-7-17.
3. П.А. Берг, А.Г. Яшук, И.И. Мусин, Ю.Н. Фаткуллина, Э.А. Берг. Пролапс органов малого таза: факторы риска и возможности профилактики // *Медицинский вестник Башкортостана*. Том 17, № 1 (97), 2022
4. Хашукоева А.З., Кузнецова О. В., Оверко А.В., Дмитрашко Т.Е. Как жить пожилой женщине с выпадением половых органов? // *Лечащий Врач*. 2021; 12 (24): 10-16. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.001
5. Короткевич О.С., Мозес В.Г. Эффективность предложенного способа объективной оценки степени пролапса тазового дна у женщин // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2017. №3(70)
6. Соотношение выбора оперативного лечения НМТД с диагнозом, анамнезом и полученными результатами размеров структур тазового дна / Е. С. Овчинникова, З. Ш. Попова, А. М. Богданова, А. В. Ураков. - Текст электронный. // *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей VIII Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, Екатеринбург, 19-20 апреля 2023 г. – Екатеринбург : УГМУ, 2023. – С. 1512-1517.*

## Сведения об авторах

М.А. Радомская\* – студент лечебно-профилактического факультета  
А.М. Богданова – кандидат медицинских наук, ассистент  
А.В. Ураков – заведующий гинекологическим отделением №1 ЦГБ№7 г. Екатеринбург

## Information about the authors

M.A. Radomskaia\* – student Faculty of Medicine  
A.M. Bogdanova - Candidate of Sciences (Medicine)  
A.V. Urakov - Head of the gynecological department №1 of the Central City Hospital №7, Yekaterinburg

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

a.maria.strelkova@gmail.com

УДК: 61:57 086

## ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ИГХ РЕЦЕПТОРОВ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ ПРИ ТРОЙНОМ НЕГАТИВНОМ ПОДТИПЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Сивицкая Дарья Валерьевна, Степанов Захар Антонович, Новикова Евгения Александровна, Костромина Ольга Владимировна

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

## Аннотация

**Введение.** Тройной негативный подтип рака молочной железы — редкое заболевание с неблагоприятным прогнозом, который характеризуется отсутствием на поверхности раковых клеток рецепторов: эстрогена (ER), прогестерона (PR) и эпидермального фактора роста 2 (HER2). **Цель исследования.** Сопоставить эпидемиологические данные частоте встречаемости ER/PR/HER2 негативной опухоли («тройной негативный» подтип РМЖ) и изучить уровень экспрессии фермента топоизомеразы- $\alpha$  в опухолевых клетках карциномы молочной железы с изучаемым рецепторным статусом. **Материал и методы.** На основании иммуногистохимического исследования, проводившегося на базе лаборатории иммуногистохимии патологоанатомического отделения ГБУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий» г. Екатеринбург нами, было зарегистрировано 153 случая рака молочной железы, которые были ER/PR/HER2- негативными, у этих же пациенток был определен уровень экспрессии фермента топоизомеразы- $\alpha$  и Ki-67 в опухолевых клетках. В исследовании была выявлена взаимосвязь экспрессии фермента топоизомеразы- $\alpha$  с особенностями статуса рецепторов к эстрогену (ER), прогестерону (PR), HER2 и активностью Ki67. **Результаты.** Средний возраст пациенток составил  $52,9 \pm 1,6$  года. У пациенток с тройным негативным подтипом РМЖ был обнаружен высокий уровень экспрессии Топ- $\alpha$  в опухолевых клетках, что составило  $27,79 \pm 1,62\%$ , обнаружена высокая корреляционная связь экспрессии Топ- $\alpha$  с маркером клеточной пролиферации Ki-67  $R_{(s)}=0,71$ , зарегистрирована слабая (коэффициент Пирсона;  $r=0,34$ ) корреляционная связь между размером опухоли (Т) и умеренная связь с показателем (N) метастазированием в регионарные лимфоузлы (коэффициент Спирмена  $R_{(s)}=0,47$ ), что отражает агрессивное поведение данного подтипа РМЖ. **Выводы.** Инновационные технологии современной диагностики онкологических заболеваний и понимание особенностей развития иммуногистохимических вариантов РМЖ в зависимости от подтипа и экспрессии фермента топоизомеразы- $\alpha$  рака молочной железы могут способствовать повышению качества диагностики РМЖ и индивидуализации лечения в будущем.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, тройной негативный подтип, иммуногистохимия, топоизомераза –IIa, иммуногистохимия

## FEATURES OF THE EXPRESSION OF IGC RECEPTORS IN TUMOR CELLS IN THE TRIPLE NEGATIVE SUBTYPE OF BREAST CANCER

Sivitskaia Daria Valeryevna, Stepanov Zakhar Antonovich, Novikova Evgenia Alexandrovna, Kostromina Olga Vladimirovna

Department of Histology, Cytology and Embryology

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

### Abstract

**Introduction.** Triple negative subtype of breast cancer is a rare disease with an unfavorable prognosis, which is characterized by the absence of receptors on the surface of cancer cells: estrogen (ER), progesterone (PR) and epidermal growth factor 2 (HER2). **The aim of the study.** To compare epidemiological data on the incidence of ER/PR/HER2 negative tumors ("triple negative" subtype of breast cancer) and to study the expression level of the enzyme topoisomerase-IIa in breast carcinoma tumor cells with the studied receptor status. **Material and methods.** Based on an immunohistochemical study conducted on the basis of the laboratory of immunohistochemistry of the pathoanatomical department of the GBUZ SB "Institute of Medical Cell Technologies" in Yekaterinburg, we registered 153 cases of breast cancer that were ER/PR/HER2-negative, the level of expression of the enzyme topoisomerase-IIa and Ki-67 in tumor cells was determined in the same patient's cages. The study revealed an interrelation between the expression of the enzyme topoisomerase-IIa and the characteristics of the status of receptors for estrogen (ER), progesterone (PR), HER2 and Ki67 activity. **Results.** The average age of the patients was 52.9+1.6 years. In patients with triple negative breast cancer subtype, a high level of Top-IIa expression in tumor cells was found, which amounted to 27.79+1.62%, a high correlation was found between Top-IIa expression and the marker of cell proliferation Ki-67  $R(s)=0.71$ , a weak (Pearson coefficient;  $r=0.34$ ) correlation was registered. There is a moderate relationship between the tumor size (T) and the index (N) of metastasis to regional lymph nodes (Spearman coefficient  $R(s)=0.47$ ), which reflects the aggressive behavior of this subtype of breast cancer. **Conclusion.** Innovative technologies of modern diagnostics of oncological diseases and understanding of the peculiarities of the development of immunohistochemical variants of breast cancer depending on the subtype and expression of the enzyme topoisomerase-IIA of breast cancer can contribute to improving the quality of breast cancer diagnosis and individualization of treatment in the future.

**Keywords:** breast cancer, triple negative subtype, immunohistochemistry, topoisomerase –IIa, immunohistochemistry

### ВВЕДЕНИЕ.

Рак молочной железы диагностируется абсолютно во всех странах мира у женщин любого возраста после достижения ими репродуктивного возраста, при этом показатели заболеваемости увеличиваются в более старших возрастных группах [2,3,4]. По данным годового отчета Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена в 2022 году в Российской Федерации зарегистрировано 526,4 случая рака молочной железы на 100 тыс. населения, в Свердловской области этот показатель составил 2455 человек (на 260 случаев больше, чем в 2021 году). В основном рак молочной железы РФ регистрируется у женщин в возрасте от 55 до 74 лет, средний возраст на 2023 год среди заболевших составил 61,3 года [7].

Тройной негативный подтип рака молочной железы (TNBC) составляет около 10-15% от всех случаев, характеризуется отсутствием на поверхности раковых клеток экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR) и рецепторов эпидермального фактора роста 2 (HER2). В некоторых подвидах «тройного негативного» подтипа рака молочной железы обнаруживают рецепторы к андрогенам (AR), возможно наличие AR может иметь прогностическую ценность, но пока данные довольно неопределенны и не являются окончательными [1,2].

«Тройной негативный» подтип рака молочной железы - заболевание с неблагоприятным прогнозом, представляет собой агрессивные опухоли с быстрым ростом и высокой частотой метастазирования, что обусловлено специфическими особенностями данных опухолей на молекулярном уровне [5, 7]. По данным мировой литературы пик заболеваемости приходится на женщин моложе 45 лет, а после 50 лет вероятность развития данного подтипа прогрессивно снижается [1]. Тройной негативный подтип РМЖ характеризуется: большим размером опухоли, высоким пролиферативным индексом (средние

значения Ki-67 - более 40%), больные часто являются носителями мутации BRCA1, чем BRCA2 [6]. В последнее время топоизомеразам уделяется значительное внимание из-за их тканеспецифической функции, поскольку выявлено их влияние на жизненно важные процессы в развитии онкологических заболеваний, иммунном гомеостазе, развитии воспалительных заболеваний. Топоизомеразы участвуют в различных иммунологических нарушениях, таких как аутоиммунитет, В-клеточный иммунодефицит и сепсис. Топоизомеразы в клетках контролируют уровень суперскрученности ДНК, который может изменяться в процессе ее репликации, транскрипции, гомологичной рекомбинации, а также во время перестроек хроматина. ДНК- топоизомеразы II типа функционируют в виде димеров, осуществляя АТФ-зависимое расщепление обеих цепей молекулы ДНК с переносом их через разрыв и последующим лигированием. ДНК- топоизомеразы принимают участие в росте и делении клеток [5,6].

Для персонализации лечения тяжелых форм рака молочной железы современная наука пытается выделить лекарственный препарат, который будет действовать, как ингибитор топоизомеразы IIa в клетках человека. Ген, кодирующий топоизомеразу IIa или белок Top-IIa участвует в регуляции репликации ДНК, транскрипции генов и регуляции топологии ДНК в клетках [5]. Действуя как онкоген, Top-IIa высоко экспрессируется при нескольких видах рака и участвует в пролиферации, миграции, инвазии и других злокачественных характеристиках опухолей [3].

Всесторонняя оценка экспрессии топоизомеразы-IIa в различных молекулярно-биологических подтипах будет способствовать лучшему пониманию гетерогенности и сложности молекулярной биологии рака молочной железы. В связи с этим, изучение особенностей экспрессии Top-IIa в клетках карциномы молочной железы с тройным негативным рецепторным статусом является актуальной научной задачей.

**Цель работы** – определить ER/PR/HER2 негативные опухоли («тройной негативный» подтип РМЖ) и изучить уровень экспрессии фермента топоизомеразы-IIa.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Иммуногистохимическое исследование проводилось на базе лаборатории иммуногистохимии патологоанатомического отделения ГБУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий» г. Екатеринбург (зав. отделением - д.м.н., проф. С.В. Сазонов). На депарафинизированных срезах ИГХ исследования проводили с использованием автоматической системы Universal Staining System Autosteiner Dako (Дания).

Демаскировка антигенных детерминант проводилась в миниавтоклаве Pascal (DakoCytomation), условия: 10 мин. при 15 psi (121°C) в Target Retrieval Solution (Dako, S1699).

В работе использовали систему визуализации EnVision+ Dual Link System-HRP (Dako, K4061). Антиген реактивные клетки контрастировали хромогенным субстратом (3,3-диаминобензидин в буферном растворе-DAB). Для исследования иммунного статуса использовали поликлональные кроличьи античеловеческие антитела к Estrogen, Progesterone, Ki67 и C-ErbB-2.

По результатам исследования были сформированы базы данных с использованием программы Microsoft Office Excel 2010 [7].

Согласно целям нашей работы, в исследование были включены пациентки, у которых по классификации в зависимости от рецепторного статуса был выделен «тройной негативный» подтип рака молочной железы, у этих же пациенток был определен уровень экспрессии фермента топоизомеразы-IIa в опухолевых клетках карциномы молочной железы. Материал для исследования был предоставлен лабораторией иммуногистохимии ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий» (г. Екатеринбург). Предметом исследования являлся операционный и биопсийный материал пациенток с диагнозом инвазивный неспецифического типа рак молочной железы, который направлялся из ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Городского маммологического центра при муниципальном автономном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница № 40» (г. Екатеринбург). В исследовании была определена взаимосвязь экспрессии фермента

топоизомераза- II $\alpha$  с особенностями статуса рецепторов карциномы молочной железы к эстрогену (ER), прогестерону (PR), с экспрессией HER2(ErbB2) и активностью Ki67. Определение HER2 проводилось только в инвазивном компоненте опухоли согласно требованиям, зафиксированным в Клинических рекомендациях «Рак молочной железы» 2021 МЗ РФ. Если выявлялись спорные показатели ИГХ анализа HER2, то данные образцы отправлялись на дополнительное исследование - определение амплификации гена HER2/neu методом *in situ* гибридизации (FISH или CISH).

Социально-демографическая, клиническая и патологическая информация была получена из опросника и цифровых медицинских записей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При обследовании биопсийного материала у пациенток с подозрением на рак молочной железы было выявлено 153 ER/PR/HER2- негативных случаев РМЖ. Средний возраст пациенток составил 52,9 $\pm$ 1,6 года в диапазоне от 23 до 83 лет. Во всех образцах был проведен иммуногистохимический анализ экспрессии ядерного фермента топоизомераза-II альфа и белка Ki-67 – маркера клеточной пролиферации. В опухолевых клетках средний общий уровень экспрессии составил 17,09  $\pm$ 0,62% (95% CI: 17,05–17,14), при среднем показателе 10%. В клеточном пуле, в неизменённой ткани молочной железы уровень экспрессии Top-II $\alpha$  составлял в среднем 1,8% $\pm$ 0,3 (1-3%).

В нашем исследовании была обнаружена высокая корреляционная связь экспрессии Top-II $\alpha$  с маркером клеточной пролиферации Ki-67  $R_{(s)}=0,71$ , что объясняет агрессивность и склонность к быстрому росту опухолей, относящихся к тройному негативному подтипу.

У пациенток в опухолевых клетках был определен максимальный уровень экспрессии Top-II $\alpha$ , что составило 27,79 $\pm$ 1,62%. Это можно объяснить часто встречаемыми мутациями гена BRCA1 (17q21) и BRCA2 (13q12), т.к. BRCA1 - это ген-супрессор клеточного роста, белки которого участвуют в репарации двуцепочечных разрывов ДНК, в которых, также принимает участие фермент, раскручивающий ДНК, Top-II $\alpha$ .

Во многих исследованиях доказано, что размер опухоли (T), по классификации стадирования опухолей молочной железы TNM-8, является результатом ее пролиферативной активности. В опухолях с «тройным негативным» подтипом РМЖ обнаружены слабая и умеренная корреляционные связи между экспрессией Top-II $\alpha$  и размером опухоли (T), и показателем (N) метастазирования в регионарные лимфоузлы (коэффициент Пирсона;  $r=0,34$ , коэффициент Спирмена  $R_{(s)}=0,47$ ), что отражает более агрессивное поведение данного подтипа РМЖ.

## ВЫВОДЫ

1. «Тройной негативный» подтип РМЖ определяется как опухоль с отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона (0% от ИНС) и как HER2-отрицательный (0-1 + по ИНС или отсутствие амплификации гена HER2 /neu) и неясным действием андрогеновых рецепторов.
2. В опухолевых клетках «тройного негативного» подтипа РМЖ было выявлено повышение уровня экспрессии Top-II $\alpha$  по сравнению со средним значением в опухолевых клетках.
3. Сильная положительная корреляционная была определена между экспрессией фермента Top-II $\alpha$  и белка Ki-67.
4. В опухолях с «тройным негативным» подтипом РМЖ обнаружены слабая и умеренная корреляционные связи между экспрессией Top-II $\alpha$  и размером опухоли (T), и показателем (N) метастазирования в регионарные лимфоузлы, что отражает более агрессивное поведение данного подтипа РМЖ

Несомненно, научные исследования по данной проблеме будут продолжены, так как лечение данного заболевания очень важно, как в социальном, так и в экономическом плане.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Mizumoto S. et al. Target-Oriented Classification of Triple-negative Breast Cancer/S. Mizumoto et al. // Anticancer Research. – 2023. – Vol. 43, №. 11. – P. 5067-5072.
2. Sung H. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries/ H. Sung et al. // CA: a cancer journal for clinicians. – 2021. – Vol. 71, №. 3. – P. 209-249.

3. Bray F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries //CA: a cancer journal for clinicians. – 2018. – Vol. 68, №. 6. – P. 394-424.
4. National Cancer Institute. Cancer stat facts: female breast cancer subtypes. – 2021.
5. Wilkinson L., Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern//L. Wilkinson, T. Gathani // The British journal of radiology. – 2022. – Vol. 95, №. 1130. – P. 20211033.
6. Зирияходжаев, А. Д., Рассказова Е. А., Хакимова Ш. Г. Онкологическая безопасность радикальных подкожных/кожесохранных мастэктомий с одномоментной реконструкцией при раке/А.Д. Зирияходжаев, Е.А. Рассказова, Ш.Г. Хакимова// Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, №. 6. – С. 832-837
7. Карселадзе, Д. А. Тройной негативный рак молочной железы (клинико-биологические особенности): дис. – Рос. онкол. науч. центр им. НН Блохина РАМН, 2010.

### **Сведения об авторах**

Д.В. Сивицкая\* - студентка лечебно- профилактического факультета

З.А. Степанов – студент педиатрического факультета

Е.А. Новикова - старший преподаватель кафедры гистологии, кандидат биологических наук

О.В. Костромина - старший преподаватель кафедры

### **Information about the authors**

D.V. Sivitskaia\* - student

Z.A. Stepanov- student

E.A. Novikova - Senior Lecturer, Candidate of Sciences (Biology)

O.V. Kostromina - Senior Lecturer

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

sivickie@mail.ru

УДК: 618.36-007.274

## **АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ: СПОНТАННЫЙ, ПОЛНЫЙ (ГИСТОПАТИЧЕСКИЙ) РАЗРЫВ ТЕЛА МАТКИ В ОБЛАСТИ ДНА И ПЕРЕДНЕЙ СТЕНКИ**

Трефилова Дарья Алексеевна<sup>1</sup>, Герасимова Елена Николаевна<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup>ГАУЗ СО «Свердловское областное патологоанатомическое бюро»

Екатеринбург, Россия

### **Аннотация**

**Введение.** Разрыв матки представляет собой одно из наиболее тяжелых осложнений беременности и занимает одно из первых мест среди показаний к удалению матки в родах. **Цель исследования** - изучение и проведение клинико-анатомического анализа на секционном материале, а также морфологические изменения в матке при данной патологии и выявление фоновых состояний, приведших к разрыву. **Материал и методы.** Проведено патологоанатомическое вскрытие беременной и последующее гистологическое исследование. **Результаты.** При детальном изучении истории болезни, исследовании секционного материала, а также гистологических препаратов была выявлена непосредственная причина разрыва тела матки - истинное вращение плаценты в стенку с формированием плацентарной грыжи и последующим ее разрывом. **Выводы.** Проведение макроскопического и гистологического исследования позволило изучить морфологические признаки спонтанного разрыва матки, выявить истинное вращение плаценты в стенку матки с последующим формированием плацентарной грыжи.

**Ключевые слова:** беременность, разрыв матки, вращение плаценты, плацентарная грыжа, роды, морфология.

## **CLINICAL CASE ANALYSIS: SPONTANEOUS, COMPLETE (HISTOPATHIC) RUPTURE OF THE UTERINE BODY IN THE AREA OF THE FUNDUS AND ANTERIOR WALL**

Trefilova Daria Alekseevna<sup>1</sup>, Gerasimova Elena Nikolaevna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University

<sup>2</sup>Sverdlovsk Regional Pathology Bureau

Yekaterinburg, Russia

### **Abstract**

**Introduction.** Uterine rupture is one of the most severe complications of pregnancy and occupies one of the first places among the indications for removal of the uterus during childbirth. **The aim of this study** is to study and conduct a clinical and anatomical analysis based on the material of a pathoanatomic autopsy, as well as morphological changes in the uterus in this pathology and to identify background conditions that led to rupture. **Material and methods.** A pathoanatomical autopsy of the pregnant woman and subsequent histological