

М.В., Волокитина Е.А., Логинов Ю.Н., Голоднов А.И. // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2017. – Т. 14. – №4. – С. 435-442

2. Кутепов С. М. Аугментация костных дефектов дистального отдела большеберцовой кости синтетическим б-трикальций фосфатом и ксенопластическим материалом «Остеоматрикс» при хирургическом лечении внутрисуставных импрессионных переломов / С. М. Кутепов, Е. А. Волокитина, М. В. Гилев, Ю. В. Антониади // Гений ортопедии. – 2016. – №3. – С. 14-20

3. Chiarello E. Autograft, allograft and bone substitutes in reconstructive orthopedic surgery / E. Chiarello, M. Cadossi, G. Tedesco, P. Capra // Aging clinical and experimental research. – 2013. – V. 25. – N1. – P. 101-103

4. Diaz-Rodriguez P. Current Stage of Marine Ceramic Grafts for 3D Bone Tissue Regeneration / P. Diaz-Rodriguez, M. López-Álvarez, J. Serra, P. González // Marine drugs. – 2019. – V. 17. – №8. – С. 471

5. Roberts T. T., Rosenbaum A. J. Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics: the bridge between basic science and clinical advancements in fracture healing / T. T. Roberts, A. J. Rosenbaum // Organogenesis. – 2012. – V. 8. – №4. – P. 114-124

УДК 616-006.6

**Яковлева А.А., Царегородцева А.Е., Валамина И.Е., Заславская Т.В.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАКА ЯИЧНИКА С МУТАЦИЕЙ P 53 В
ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Кафедра патологической анатомии и судебной медицины
Уральский государственный медицинский университет
ГАОУЗ СО «Областная детская клиническая больница»
Екатеринбург, Российская Федерация

**Yakovleva A.A., Tsaregorodtseva A.E., Valamina I.E., Zaslavskaya T.V.
CLINICAL CASE OF OVARIAN CANCER WITH P53 MUTATION IN
PEDIATRIC PRACTICE**

Department of Pathological Anatomy and forensic medicine
Ural state medical university
Regional Children's Clinical Hospital
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: anastasiya231299@gmail.com

Аннотация. В статье рассмотрена роль белка p53 в поддержании клеточного гомеостаза в организме и мутация в гене p 53 при злокачественных новообразованиях (ЗН) в яичниках. По данным литературы оценена частота мутации гена p 53 при раке яичников (РЯ) у взрослых и приведен клинический случай с мутацией p53 при раке яичника в педиатрической практике.

Annotation. The article discusses the role of the p53 protein in maintaining cellular homeostasis in the body and the mutation in the p53 gene for malignant neoplasms (ZN) in the ovaries. According to the literature, the frequency of the mutation of the p53 gene in ovarian cancer (RV) in adults has been evaluated and the clinical case with the p53 mutation in ovarian cancer in pediatric practice has been presented.

Ключевые слова: белок p53, опухоль, мутации, клинический случай, рак яичников.

Key words: p53 protein, tumor, mutations, clinical case, ovarian cancer.

Введение

В настоящее время злокачественные новообразования (ЗН) яичников занимают актуальное место в онкологии. По данным регистров стран Европы, пятилетняя выживаемость больных этой категории не превышает 35 % [1]. Высокая смертность при данной патологии наблюдается из-за бессимптомного течения заболевания и поздней диагностики. При морфологической верификации ЗН последнее время большое внимание уделяется не только опухолевым маркерам для определения гистогенеза, но и прогностическим маркерам, в том числе маркерам апоптоза. Существенную роль среди маркеров апоптоза занимает ген-супрессор опухолей p 53, который находится на 17-й хромосоме и кодирует белок p53. Белок p53 является ключевым в регуляции клеточного цикла и запрограммированной гибели клеток в результате активации белка p21, который останавливает клеточное деление при повреждении ДНК.

Доказано, что при повреждениях в гене p53 в результате возникновения делеции соответствующего участка хромосомы, в 50 % случаев развиваются ЗН. Мутантный фенотип p 53 изменяет функциональные свойства этого белка и делает возможным пролиферацию клеток даже с поврежденной ДНК. В итоге возрастает генетическая нестабильность и накопление дефектных супрессоров опухолей и онкогенов.

Цель исследования – изучить практическую значимость определения мутации в гене p53 при раке яичников у взрослых (по данным литературы) и оценить уровень экспрессии p 53 при ЗН яичника в педиатрической практике на конкретном клиническом случае.

Материалы и методы исследования

Проведен литературный обзор материалов отечественных и зарубежных исследователей с использованием поисковых систем PubMed, eLIBRARY.RU о мутации гена p53 при РЯ у взрослых. Изучен морфологический материал (протоколы морфологического исследования, микрофото) пограничной опухоли и карциномы яичников с мутацией p 53 в педиатрической практике у пациентки ОДКБ №1 г. Екатеринбурга.

Результаты исследования и обсуждения

По данным литературы частота РЯ составляет около 30 % всех злокачественных гинекологических заболеваний и является причиной почти половины всех летальных исходов в этой группе ЗН [4]. При РЯ, по данным различных исследователей, мутантный p53 обнаруживается в ткани опухоли в 44–64 % случаях [1]. Появление мутантного p53 в опухолевых клетках появляется уже на ранних стадиях развития ЗН. Белок p53 в норме является не только важным элементом в механизме, обеспечивающем поддержание клеточного гомеостаза, но и подавляет ангиогенез при опухолевой трансформации. Показано, что в опухолях с мутацией p 53 механизм подавления ангиогенеза полностью отсутствует у 50% больных ЗН. Васкуляризация опухолевой ткани, способность опухолевых клеток растворять базальные мембраны сосудов обеспечивают проникновение в кровоток опухолевых эмболов и формированию метастазов. В последние годы большое внимание уделяется изучению взаимосвязи между экспрессией белка p53 и выживаемостью больных РЯ. По данным многих авторов высокая экспрессия белка p53 коррелирует с низкой общей выживаемостью [1]. Таким образом, при морфологической верификации РЯ у взрослых иммуногистохимическое определение в опухоли мутантного p 53 имеет важное значение в качестве прогностического фактора. Ряд исследований демонстрирует взаимосвязь между увеличением экспрессии маркера p53 и уменьшением степени дифференцировки, ухудшением прогноза заболевания [2]. В доступной нам литературе случаи мутации гена p 53 в новообразованиях яичника в педиатрической практике представлены недостаточно.

Приводим клинический случай двустороннего опухолевого поражения яичников у 16-летней пациентки: пограничной муцинозной опухоли левого яичника, выявленной первой в хронологическом порядке и карциномы правого яичника с карциноматозом брюшины, развившейся через 10 месяца после удаления левых придатков с новообразованием. Опухоль левого яичника была представлена пограничной кистозной (однокамерной) муцинозной опухолью. Эпителиальная выстилка кисты образована однослойным однорядным столбчатым эпителием с фокальной пролиферацией без признаков клеточной атипии. На отдельных участках в эпителиальной выстилке имелись солидные железистые структуры без инвазии в стенку кисты, в эпителии определялись единичные митозы. Также в стенке кисты имелись атрезированные фолликулы, мелкие кальцинаты. При ИГХ исследовании экспрессия p 53 в опухолевых клетках отсутствовала.

Через 10 месяцев после операции в правом яичнике выявлено опухолевое образование, имелись признаки асцита. При дообследовании на брюшине выявлены множественные вторичные опухолевые очаги. Проведена диагностическая биопсия образований на брюшине. При морфологическом исследовании образований с брюшины выявлены опухолевые комплексы железисто-папиллярного строения с расположением опухолевых желез по типу «спинка к спинке». Столбчатый эпителий опухолевых сосочков и желез

формировал псевдомногорядные структуры, местами располагаясь в 4 и более рядов, также присутствовали бокаловидные клетки, содержащие слизь. Ядра опухолевых клеток гиперхромные, вытянутой формы, расположены на разных уровнях, в ядрах имеются крупные центрально расположенные ядрышки. Митотическая активность высокая, встречаются патологические фигуры митозов. В опухоли определяются фокусы некроза. Строма опухолевых пролифератов скудная, содержит небольшие группы макрофагов с пенистой цитоплазмой. При ИГХ исследовании опухолевые клетки диффузно экспрессировали p 53 (DO7), CDX2 и очагово Cytokeratin 7 (RN7). Маркер пролиферативной активности Ki-67 (SP6) позитивен на 70% опухолевых клеток. Реакции с Cytokeratin 20 (PW31), WilmsTumor (cl. WT 49), Progesterone Receptor (Y85) и EstrogenReceptor (SP1) отрицательные. Вторичные очаги по брюшине по строению и иммунофенотипу наиболее соответствовали муцинозной карциноме яичника. При молекулярно-генетическом исследовании в опухолевой ткани выявлена мутация в гене KRAS. По данным литературы при РЯ, как при других опухолях, в основе трансформации доброкачественных или пограничных опухолей в злокачественные лежит накопление генетических повреждений [8]. Одной из наиболее часто встречающихся соматических мутаций при РЯ является именно мутация в гене KRAS. Существенное место в патогенезе РЯ принадлежит супрессорному гену p53. Продукт гена p53 также отвечает за апоптотическое самоустранение клеток, получивших критические повреждения ДНК [6]. Инактивация p53 наблюдается примерно в половине опухолей РЯ. Мутации p53 довольно редко встречаются в пограничных опухолях, а если и обнаруживаются, то это сочетается с атипией, увеличенной митотической активностью, микроинвазией и наличием признаков карциномы яичников. Наконец, участие p53 в репарации ДНК и апоптозе указывает на возможную роль его мутаций в развитии резистентности опухолей к химиотерапии. В нашем наблюдении высокая экспрессия мутантного гена p 53 имела в карциноме одного из яичников и отсутствовала в пограничной опухоли яичника у одной и той же пациентки.

Выводы:

1. При опухолях яичников, как и при других новообразованиях, накопление генетических повреждений лежит в основе прогрессивной трансформации доброкачественных или пограничных опухолей в карциномы.
2. Мутации в гене p 53 приводят к потере контроля за ключевыми этапами клеточного цикла и, как следствие, потери контроля за пролиферацией опухолевых клеток.
3. В нашем наблюдении из педиатрической практики при синхронных опухолях в яичниках экспрессия мутантного гена p 53 отсутствовала в муцинозной пограничной опухоли и диффузная экспрессия p 53 имела в муцинозной карциноме.

4. При пограничных опухолях яичников детекция мутантного гена p53 в сложных случаях способствует оценке потенциала злокачественности, а в карциномах яичника, по данным литературы, может рассматриваться как один из прогностических неблагоприятных факторов.

Список литературы:

1. Карапетян В. Л. Экспрессия маркеров апоптоза (P53, BCL-2, BAX) и их прогностическое значение при эпителиальных новообразованиях яичников ранних стадий / В.Л. Карапетян, Е.В. Степанова, А.Ю. Барышников, С.О. Никогосян // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. -№2. С.45-50

2. Кобяков Д. С. Взаимосвязь маркеров апоптоза (P53, BCL-2, BAX) с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при немелкоклеточном раке легкого/ Д.С. Кобяков, А.Ф. Лазарев, Е.Л. Лушникова, Л.М. Непомнящих// Сибирский онкологический журнал. -2014. -№ 5. – С.10-16

3. Ковылина М. В. Прогностическое значение иммуногистохимических маркеров Ki-67 и p53 после радикальной простатэктомии/ М.В. Ковылина, Е.А. Прилепская, И.П. Сергейко, Т.Н. Моисеенко // Онкоурология. -2014. -№1. С.49-52

4. Михайловский А. А. Перспективы использования молекулярных маркеров при раке яичников/ А. А. Михайловский, Ю. В. Харченко, О. В. Долгая, И. Н. Круговая // Міждународный медичный журнал. -2015. -№ 4. С.61-64

5. Тюляндин С. А. Молекулярная патология рака легкого: новые терапевтические возможности/ С. А. Тюляндин // Практическая онкология. - 2000. - №3. – С.43-48

6. Хансон К. П. Молекулярная генетика рака яичников/ К.П. Хансон, Е.Н. Имянитов// Практическая онкология. -2000. -№4. С.3-6

7. Kirsti Husgafvel-Pursiainen Cigarette Smoking and p53 Mutations in Lung Cancer and Bladder Cancer/ Kirsti Husgafvel-Pursiainen, Annamaria Kannio// Environmental Health Perspectives. -1996. -Vol 104. – P. 553-556

8. Powell D.E Current concept in epithelial ovarian tumours: does benign to malignant transformation occur/ Powell D.E., Puls L., Raqell I. // Human Pathol. - 1992, -v. 23, -P. 846-847

9. Wang, J. Immunomodulatory Protein from Nectria haematococca Induces Apoptosis in Lung Cancer Cells via the P53 Pathway/ Wang, Y.; Hou, L.; Xin, F.; Fan, B.; Lu, C.; Zhang, L.; Wang, F.; Li, S.// International Journal of Molecular Sciences. – 2019. -№ 20. –P. 5348

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 57:2788

**Анищенко А.И., Белозерцев А.Ю., Исакова Е.С., Лыкова Е.А.,
Ярунина И.В.**