

76. Nishino M. et al. Monitoring immune-checkpoint blockade: response evaluation and biomarker development // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* -2017. -№ 14. – с. 655
77. McGranahan N. et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade // *Science* -2016. -№ 351. – с. 1463
78. Vitiello A. et al. Neoantigen prediction and the need for validation // *Nat. Biotechnol.* -2017. -№ 35. – с. 815
79. Wei S. C. et al. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy // *Cancer Discov.* -2018. -№ 8. – с. 1069
80. Gardner A. et al. Dendritic cells and cancer immunity // *Trends Immunol.* -2016. -№ 37. – с. 855
81. Redelman-Sidi G. et al. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer – a current perspective // *Nat. Rev. Urol.* -2014. -№ 11. – с. 153
82. Weichselbaum R. R. et al. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* -2017. -№ 14. – с. 365
83. Kroemer G. et al. Immunogenic cell death in cancer therapy // *Annu. Rev. Immunol.* -2013. -№ 31. – с. 51
84. Apetoh L. et al. Toll- like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy // *Nat. Med.* -2007. -№ 13. – с. 1050
85. Twyman-Saint Victor C. et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non- redundant immune mechanisms in cancer // *Nature* -2015. -№ 520. – с. 373
86. Seifert L. et al. Radiation therapy induces macrophages to suppress T- cell responses against pancreatic tumors in mice // *Gastroenterology* -2016. -№ 150. – с. 1659
87. Patel S. A. et al. Combination cancer therapy with immune checkpoint blockade: mechanisms and strategies // *Immunity* -2018. -№ 48. – с. 417
88. Goldsmith K. et al. Infected cell protein (ICP)47 enhances herpes simplex virus neurovirulence by blocking the CD8+ T cell response // *J. Exp. Med.* -1998. -№ 187. – с. 341
89. Ribas A. et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy // *Cell* -2018. -№ 174. – с. 1031
90. Ribas A. et al. SD-101 in combination with pembrolizumab in advanced melanoma: results of a phase Ib, multicenter study // *Cancer Discov.* -2018. -№ 8. – с. 1250
91. Guiducci C. et al. Redirecting in vivo elicited tumor infiltrating macrophages and dendritic cells towards tumor rejection // *Cancer Res.* -2005. -№ 65. – с. 3437
92. Vicari A. P. et al. Reversal of tumor- induced dendritic cell paralysis by CpG immunostimulatory oligonucleotide and anti-interleukin 10 receptor antibody // *J. Exp. Med.* -2002. -№ 196. – с. 541
93. Sagiv-Barfi I. et al. Eradication of spontaneous malignancy by local immunotherapy // *Sci. Transl. Med.* -2018. -№ 10. – с. eaan4488
94. Ishizuka J. J. et al. Loss of ADAR1 in tumours overcomes resistance to immune checkpoint blockade // *Nature* -2018. -№ 565. – с. 43
95. Wang H. et al. cGAS is essential for the antitumor effect of immune checkpoint blockade // *Proc. Natl Acad. Sci. USA* -2017. -№ 114. – с. 1637
96. Morrison A. H. et al. Immunotherapy and prevention of pancreatic cancer // *Trends cancer* -2018. -№ 4. – с. 418
97. Byrne K. T. et al. CD40 stimulation obviates innate sensors and drives T cell immunity in cancer // *Cell Rep.* -2016. -№ 15. – с. 2719
98. Ma D. Y. et al. The role of CD40 and CD154/CD40L in dendritic cells // *Semin. Immunol.* -2009. -№ 21. – с. 265
99. Roybal K. T. et al. Synthetic immunology: hacking immune cells to expand their therapeutic capabilities // *Annu. Rev. Immunol.* -2017. -№ 35. – с. 229
100. Ljunggren H. G. et al. In search of the «missing self»: MHC molecules and NK cell recognition // *Immunol. Today* -1990. -№ 11. – с. 237
101. Andre P. et al. Anti- NKG2A mAb is a checkpoint inhibitor that promotes anti- tumor immunity by unleashing both T and NK cells // *Cell* -2018. -№ 175. – с. 1731

БАЗОВЫЕ КРИТЕРИИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Пищенко Елена Ефимовна,
ассистент*

Кокул Анна Сергеевна,
клинический ординатор*

Гарбуз Людмила Ильинична,
к.б.н., доцент**

Вдовиченко Константин Константинович,
к.б.н., доцент**

*кафедра анатомии и общей патологии
**кафедра биологии и физиологии человека
медицинский факультет,

ПГУ им. Т. Г. Шевченко, г. Тирасполь, ул. Мира, 33, Приднестровье

BASIC CRITERIA FOR THE PATHOMORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF NEOPLASMS IN BREAST CANCER

Pishchenko Elena Efimovna,
assistant,*

Kokul Anna Sergeevna,
clinical intern,*

Garbuz Lyudmila Ilyinichna,
*c.b.s., assistant professor**,*

Vdovichenko Konstantinovich,
*c.b.s., assistant professor***

** Anatomy & General Pathology Chair*

*** Biology & Physiology Chair*

Faculty of Medicine,

Tiraspol State University of Pridnestrovie named after T. G. Shevchenko,
Tiraspol, Mira Street 33, Pridnestrovie

Аннотация

В статье рассмотрено диагностическое значение иммуногистохимических методов исследования рака молочной железы в определении гормонального статуса злокачественного процесса. Показано их значение в определении последующей лечебной тактики.

Abstract

The article describes the diagnostic value of the immunohistochemical methods for breast cancer examination to determine the hormonal status of the malignant process. Their importance in the subsequent curation tactics is shown.

Ключевые слова: иммунохимические методы исследования, рак молочной железы, гормональный статус, лечебная тактика

Key words: immunohistochemical examination methods, breast cancer, hormonal status, curation tactics

Завершающим звеном в обследовании пациентки является патоморфологическое изучение биопсийного (операционного) материала ткани молочной железы.

Благодаря патоморфологическому изучению даётся структурная оценка новообразования - преобладание тканевого или клеточного атипизма, определение его биологических свойств, что оказывает влияние на терапевтическую тактику ведения пациентки и прогноз патологического процесса.

Основные способы получения материала для патоморфологического исследования:

1. аспирационная биопсия - получение пунктата из новообразования молочной железы;
2. инцизионная биопсия - тотальное удаление новообразования молочной железы, с изучением в экспрессном и плановом порядке.

Изучение цитоморфологических препаратов новообразования молочной железы позволяет в конечном итоге выставить окончательное заключение. При морфологической верификации злокачественного процесса даётся его гистологическая характеристика.

Данная характеристика включает в себя:

1. гистологический вариант злокачественного процесса;
2. степень дифференцировки;
3. наличие или отсутствие перифокальной или центральной воспалительной иммунной реакции;
4. степень распространения злокачественного процесса гематогенным и/или лимфогенным путем;
5. состояние регионарных лимфатических узлов;

Анализируя литературные данные и собственные наблюдения видно, что морфологическая структура злокачественного процесса молочной железы оказывает влияние на его течение. Учитывая современные принципы лечения, особенно при планировании адьювантной и неoadьювантной терапии, необходимо изучать гормональный статус (рецепторы к эстрогенам и прогестерону, пролиферативная активность по уровню белка Ki-67, онкобелка HER-2) злокачественного новообразования. Эту возможность дают иммунохимические методы исследования.

К иммунохимическим методам относятся - иммуногистохимический и иммуноцитохимический - позволяют определить экспрессию молекулярных маркеров на уровне клетки.

Основой иммунохимических методов является развитие реакции «антиген – антитело» в злокачественном новообразовании. Они дают возможность выявить тканевые маркеры в определенных тканях, клетках и клеточных структурах.

Определение молекулярных маркеров позволяет:

1. выявление групп риска (лица с необходимостью дополнительного лечения или пристальное наблюдение за лицами с ранними стадиями злокачественного процесса);
2. подбор индивидуальных схем химио- и радиотерапии;
3. разработка и внедрение новых лекарственных средств с направленным действием

на данные молекулярные структуры с блокировкой процессов, находящихся под их контролем.

Оценивая биологическую характеристику злокачественного процесса, молекулярные маркеры дают возможность назначать и проводить терапевтические мероприятия в индивидуальном порядке, оценивать их эффективность и прогнозировать течение патологического процесса.

Изучение рецепторов к стероидным гормонам - эстрогенам и прогестерону.

Данные рецепторы представлены белковыми структурами, избирательно связывающие эстрогены и прогестерон, при проникновении их в клетку и опосредующие их биологическое проявление. Наличие рецепторов к эстрогенам означает ее возможную чувствительность к лекарственной терапии, направленной на блокировку эффектам эстрогенов [1, с. 966]. Синтез рецепторов к прогестерону осуществляется внутриклеточно под эстрогенным влиянием и, соответственно, являются показателем функциональной активности рецепторов к эстрогенам. Наличие в злокачественном новообразовании молочной железы рецепторов к эстрогенам и прогестерону является свидетельством о его чувствительности к экзогенным гормонам, что является хорошим прогностическим фактором.

У женщин репродуктивного возраста и находящиеся в перименопаузальном периоде, количество рецепторов эстрогена и прогестерона меньше, чем у пациенток постменопаузального возраста, а также при злокачественных новообразованиях высокой степени дифференцировки. Отсутствие рецепторов к вышеуказанным гормонам является не благоприятным в прогностическом значении, а также отмечается высокий риск развития рецидивов. Доказано, что в данных рецептор-негативных злокачественных новообразованиях, митотическая активность опухолевых клеток активнее в 10 раз, по сравнению с рецептор-положительными злокачественными новообразованиями несмотря на то, что пролиферативный процесс также стимулируется эстрогенами, но не настолько активно [1, с. 968]. Доказано, что рецептор-положительные злокачественные новообразования молочной железы, по одному или обоим гормонам, протекают более благоприятно и имеют более лучший прогностический критерий, независимо от получаемого адъювантной терапии.

Злокачественные новообразования молочной железы с нормальным содержанием гена *HER-2/neu*, **рецептора *HER-2/neu*** и белка *HER-2/neu*(p185) относятся к *HER-2* - негативным.

HER-2 -позитивные злокачественные новообразования молочной железы характеризуются быстрым ростом с агрессивным течением по сравнению с *HER-2* негативными злокачественными новообразованиями молочной железы. Блокировка *HER-2/neu* замедляет рост, вплоть до его остановки, но эффективность

применения активных в биологическом отношении препаратов, зависит от индивидуальной чувствительности пациенток к данной терапии, которая включает обязательное иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани на белок *HER-2/neu* (p185) с оцениванием амплификации гена *c-erbB-2* методом флуоресцентной гибридизации *in situ* [1, с. 977-978].

Терапия *HER-2* позитивных злокачественных новообразований молочной железы состоит в назначении биологически активного препарата ***Herceptin*** (гуманизированное моноклональное антитело к *HER-2/neu*). Действие данного препарата основано на связывании его с *HER-2/neu* и последующей блокировкой экспрессии этого фактора. Итогом этого является снижение роста злокачественного новообразования молочной железы и улучшению прогноза пациенток. Но, нужно учитывать высокую кардиотоксичность данного препарата и назначение его должно быть с обязательным выявлением экспрессии онкогена *HER-2/neu*.

У пациенток с *HER-2*-негативными злокачественными новообразованиями молочной железы препарат ***Herceptin*** не эффективен.

Кроме определения рецепторов к эстрогену и прогестерону, необходимо определение пролиферативной активности опухолевых клеток - маркер пролиферации *Ki-67*. Данный маркер определяет скорость митотического деления опухолевой клетки (пролиферативный потенциал), а также позволяет оценить степень злокачественности [2, с. 433].

Позитивная реакция с *Ki-67* имеет обратные отношения с рецепторным статусом и является предсказательным фактором для лучевой и химиотерапии.

Экспрессия *Ki-67* в 20% и более опухолевых клеток переводит злокачественное новообразование в группу высокоагрессивных, с относительно хорошим результатом при применении химиотерапии. И соответственно низкий уровень *Ki-67*, наличие позитивных рецепторов к эстрогенам и прогестерону, злокачественное новообразование лучше отреагирует при применении гормонотерапии [2, с. 434-437].

Данные маркеры в настоящее время определяется рутинно при исследовании ткани молочной железы. Но, существует множество других тканевых маркеров, которые не доступны для широкой практики в результате высокой стоимости, а также недостаточного исследования их диагностического значения.

Следовательно, основной задачей патоморфологов и клиницистов, работающих в области диагностики и терапии злокачественных новообразований молочной железы, является определение наиболее значимых, дополняющих друг друга показателей, которые позволяют при минимально возможной стоимости обследования обеспечить максимальную эффективность лечения

каждой пациентки. Спектр исследования в каждом индивидуальном случае зависит от стадии заболевания, возраста пациентки, планируемого лечения и материально-технической базы лечебно-профилактического учреждения.

Литература

1. Fitzgibbons M. D. et al. Prognostic Factors in Breast Cancer // Arch. Pathol. Lab. Med. -2000. - т. 124. - с. 966
2. Molino A. et al. Ki-67 immunostaining in 322 primary breast cancers: association with clinical and pathological variables and prognosis // Int. J. Cancer. - 1997. - т. 74. - с. 433

НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

DOI: 10.31618/nas.2413-5291.2020.2.51.132

Евзельман М.А., Мухаджиева А.Ш.

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С.Тургенева». Медицинский институт, г.Орел.

THE NEUROPROTECTIVE THERAPY OF CHRONIC ISCHEMIA OF THE HEAD

Evzelman M.A., A.SH.Muskhadhieva

*Federal state budgetary educational institution of higher education
« Orel state University by I.S.Turgenev».
Medical Institute, Orel.*

Аннотация

Изучается эффективность пролонгированного действия низкодозированной нейропротекции препаратом кортексин 20 мг (10 мг +10 мг), утро, полдень, ежедневно, в/м в течение десяти дней), ежеквартально, на протяжении года у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ), и с умеренными когнитивными нарушениями.

Abstract

The effectiveness and prolonged action of low-dose neuroprotection with Cortexin 20 mg (10 + 10, morning, noon, daily i / m for ten days) is studied, quarterly, throughout the year, in patients with chronic cerebral ischemia, with moderate cognitive impairment .

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, когнитивные нарушения, кортексин, нейропротекция.

Keywords: chronic brain ischemia, cognitive impairment, cortexin, neuroprotection

Введение

Сосудистые заболевания головного мозга - актуальная медицинская и социальная проблема. Они занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности в экономически развитых странах [1].

В настоящее время при хронических цереброваскулярных заболеваниях активно обсуждается концепция ишемического каскада, когда происходит активация глутаматных рецепторов, индуцирующая эксайтотоксичность, приводящую к нейрональной дисфункции и нейродегенерации [2-3].

Необходимость проведения исследования недементных когнитивных расстройств очевидна и она обусловлена тем, что своевременное выявление этих нарушений, повышает качество жизни больных и расширяет потенциальные возможности терапевтического воздействия, которое, в итоге, может отсрочить или даже предотвратить наступление социальной дезадаптации (инвалидизации).

В этой связи среди лечебных препаратов выделяется препарат кортексин, который влияя на процесс умственной деятельности путём её нормализации не оказывает, при этом, избыточной активации, восстанавливает биоэлектрическую активность мозга, улучшает репаративные

процессы головного мозга [3]. Положительное действие кортексина при цереброваскулярных заболеваниях отмечено на III Российском международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» и на симпозиуме «Новые возможности терапии цереброваскулярных заболеваний», Казань 2014 г. Однако, возможности нейропротективной терапии низкодозированным пептидным препаратом Кортексин полностью не раскрыты, недостаточно изучено его влияние на динамику КН при ХИГМ.

В работах ряда авторов; И.И.Шоломов с соавт., 2003 [4], А.А.Скоромец, М.М.Дьяконов., 2006 [5], Н.А.Александрова., 2007 [6], А.Н.Бойко с соавт.,2009 [7], М.М.Танашян с соавт., 2011 [8], М.А.Евзельман, Н.А.Александрова., 2013 [9], В.В.Машин с соавт.,2014 [10], установлено и подтверждено положительное влияние кортексина на когнитивные функции, но сроки наблюдения были относительно короткими, при однократном десятидневном курсе и внутримышечном введении 10 мг препарата в течении суток.

При этом необходимо отметить, что двадцатилетний опыт применения препарата кортексин не выявил изменений обмена веществ при его внутримышечном введении, что объясняется минимальным количеством препарата (10 мг), постоянным наличием и доступностью