

4. Шагинян И. А., Гинцбург А. Л. ПЦР-генетическое типирование возбудителей бактериальных инфекций // *Генетика*. 1995. № 31. С. 600–610.
5. Tamm M., Todisco T., Feldman C. et al. *Clinical and bacteriological outcomes in hospitalised patients with community-acquired pneumonia treated with azithromycin plus ceftriaxone, or ceftriaxone plus clarithromycin or erythromycin: a prospective, randomised, multicentre study* // *Clin. Microbiol. Infect.* 2007. Vol. 13, No. 2. P. 162–171.

Поступила в редакцию 06.03.2008.

INDICATION OF THE HOSPITAL STRAINS OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA BY THE METHOD OF THE RESTRICTION ANALYSIS OF POLYMORPHISM OF GENES

V. B. Turkutyukov<sup>1</sup>, L. A. Balabanova<sup>2</sup>, E. V. Slabenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Pr. Vladivostok 690002 Russia), <sup>2</sup>Pacific Institute of Bioorganic Chemistry of the Far East branch of the Russian Academy of Sciences (159100-letiya Pr. Vladivostok 690022)

**Summary**— The 27 strains of the *Pseudomonas aeruginosa* by the analysis of polymorphism of lengths of the restricted DNA fragments in polymerase chain reaction with application of the endonucleases of the restriction were investigated. The most convenient for typing of the closely related strains of pseudomonads appeared the restriction gene ExoY by the enzyme Sal I. It allows recommending it for the revealing of a source and establishing of the mechanisms of infection transmission.

**Keywords:** hospital strains, *P. aeruginosa*, polymorphism, genes.

Pacific Medical Journal, 2009, No. 1, p. 59–61

УДК 616.24-006.6-078.33

Ю. В. Соболева

Краевой клинический центр онкологии (680000 г. Хабаровск, Воронежское шоссе, 164)

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРОЦЕССОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ, АПОПТОЗА И МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ ПРИ ЦЕНТРАЛЬНОМ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО**

*Ключевые слова:* плоскоклеточный рак легкого, пролиферативная активность, апоптоз, межклеточная адгезия.

Исследованы иммуногистохимические маркеры пролиферативной активности (Ki67 и топоизомераза П $\alpha$ ), апоптоза (p53) и межклеточной адгезии (Е-кадгерин) у 212 больных плоскоклеточным раком легкого. Выявлено различие биологических свойств центральных и периферических опухолей, заключающееся в характере взаимодействия между изучаемыми маркерами. При центральном раке уровень межклеточной адгезии коррелировал с экспрессией маркеров пролиферативной активности и апоптоза, тогда как при периферическом раке подобная зависимость не прослеживается. При центральном раке без метастазов в лимфатические узлы уровень экспрессии Е-кадгерина был связан только с экспрессией Ki67, а при поражении лимфатических узлов — с топоизомеразой Па и p53.

Необходимость индивидуализировать подходы к лечению рака легкого является актуальной проблемой онкологии. Поиск дополнительных прогностических факторов предполагает изучение различных клинических, морфологических и молекулярно-биологических маркеров, характеризующих опухоль как систему. Известны клинические различия между центральным и периферическим плоскоклеточным раком легкого (ПРЛ). Обсуждается вопрос о различии их метастатических характеристик, однако биологические особенности этих новообразований на морфогенетическом уровне изучены недостаточно [1, 2, 4]. Наиболее важными факторами, определяющими агрессивность рака легкого, считаются маркеры пролиферации, апоптоза и межклеточной адгезии [3–7]. В настоящей работе проведено сравнение уровней экспрессии вышеуказанных маркеров и их взаимосвязей при центральном и периферическом ПРЛ.

**Материал и методы.** Использованы образцы первичных опухолей от 200 мужчин и 12 женщин в ВОЗ-

Соболева Юлия Владимовна — врач Краевого клинического центра онкологии; тел. 8 (4212) 41-06-33; e-mail: ysobol1975@mail.ru.

расте от 42 до 77 лет. В 121 случае был диагностирован периферический, в 91 случае — центральный ПРЛ.

После операций изучались серийные криостатные срезы новообразований с использованием первичных моноклональных антител и вторичной системы детекции фирмы Novocastra. Применялись маркеры пролиферативной активности (Ki67 и топоизомераза П $\alpha$ ), апоптоза (p53) и межклеточной адгезии (супрессор инвазивности Е-кадгерин). Оценка уровней экспрессии Ki67, топоизомеразы Па и p53 проведены методом определения соотношения обозначенным ДНК-связывающим красителем (DAB) ядер к неокрашенным из расчета на 1000 ядер опухолевых клеток в 10 полях зрения и выражалась в процентах. Экспрессия Е-кадгерина оценена полуколичественно: окраска менее 5% опухолевых мембран — в 1 балл, более 5% — в 2 балла, менее 50% — в 4 балла и более 50% — в 6 баллов. Статистический анализ проведен в пакете программ Statistica 6.0. Сравнение размеров первичной опухоли и иммуногистохимических показателей выполнено с использованием критерия Манна—Уитни. Иммуногистохимические исследования выполнены на базе Института повышения квалификации специалистов здравоохранения, г. Хабаровск (ректор — проф. С.Ш. Сулейманов).

**Полученные результаты и их обсуждение.** Уровни экспрессии Ki67, топоизомеразы Па, p53 и Е-кадгерина при центральном и периферическом ПРЛ оказались одинаковыми, достоверные различия зарегистрированы только для p53 — уровень его экспрессии в периферических новообразованиях оказался в 1,32 раза выше.

При центральном раке имела корреляция между уровнями экспрессии Ki67, топоизомеразы Па и p53 с экспрессией Е-кадгерина — т.е. по мере увеличения количества пролиферирующих клеток степень межклеточной адгезии повышалась. При периферических

опухолях экспрессия E-кадгерина не была связана ни с одним из изучаемых маркеров. Коэффициенты парной корреляции иммуногистохимических маркеров при центральном и периферическом раке различались достоверно (табл. 1).

Также проведено сравнение коэффициентов корреляции экспрессии изучаемых маркеров в подгруппах с наличием или отсутствием поражения регионарных лимфоузлов (табл. 2).

Средней силы прямая связь уровней экспрессии Ki67 и E-кадгерина выявлена только при центральном раке легкого, т.е. повышение пролиферативной активности опухоли сопровождалось усилением межклеточной адгезии. При периферических опухолях данная зависимость отсутствовала. При центральном ПРЛ с метастазами в лимфатические узлы обнаружена корреляция высокого уровня экспрессии E-кадгерина с гиперэкспрессией p53 и топоизомеразой Па. При периферическом ПРЛ указанные взаимосвязи не выявлены.

Полученные результаты показывают, что взаимодействие процессов пролиферации, апоптоза и межклеточной адгезии оказывают различное влияние на реализацию метастатического потенциала при основных клинико-анатомических формах плоскоклеточного рака легкого. Изученные иммуногистохимические маркеры являются вспомогательными характеристиками агрессивности опухоли. Их использование с учетом клинико-анатомической формы новообразования целесообразно для выделения подгруппы больных с повышенным риском прогрессирования рака в группах с «благоприятным» прогнозом.

Таким образом, центральные и периферические раки легкого различаются по биологическим свойствам, причем это различие проявляется не столько в разных уровнях экспрессии маркеров пролиферации, апоптоза и межклеточной адгезии, сколько в характере и силе взаимодействия между ними. При центральном раке уровень межклеточной адгезии коррелирует с экспрессией маркеров пролиферативной активности и апоптоза, тогда как при периферическом раке подобная зависимость не прослеживается. При центральном ПРЛ без метастазов в лимфатические узлы уровень экспрессии E-кадгерина связан только с экспрессией Ki67, а при поражении лимфатических узлов возникает взаимосвязь уровней экспрессии E-кадгерина, топоизомеразы Па и p53.

#### Литература

1. Лактионов К.К. Плоскоклеточный рак легкого: дис. ... д-ра мед. наук. М.: РОНЦим. Н.Н. Блохина, 2004. 260 с.
2. Лактионов К.К., Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. и др. Прогностические и предсказывающие факторы у больных немелкоклеточным раком легкого // *Практ. онкол.* 2006. Т. 7, №3. С.145-153.

Таблица 1

Сравнение коэффициентов корреляции исследуемых параметров при различных формах ПРЛ

Корреляция	Центральный ПРЛ		Периферич. ПРЛ		Достоверность различий между R - R <sub>п</sub>
	R <sub>1</sub>	P	R <sub>2</sub>	P	
Ki67 — E-кадгерин	0,49	<0,01	0,02	0,85	<0,01
Топоизомераза II — E-кадгерин	0,43	<0,01	0,05	0,64	0,01
p53 — E-кадгерин	0,35	0,01	0,02	0,85	0,03

Таблица 2

Сравнение коэффициентов корреляции уровней экспрессии в подгруппах N<sub>0</sub> и N<sub>+</sub> при ПРЛ

Корреляция	Центральный ПРЛ				Периферический ПРЛ			
	N <sub>0</sub>		N <sub>+</sub>		N <sub>0</sub>		N <sub>+</sub>	
	R	p	R	p	R	p	R	p
Ki67 — E-кадгерин	0,59	<0,01	0,41	0,02	-0,01	0,90	0,17	0,38
Топоизомераза IIα — E-кадгерин	0,25	0,28	0,53	<0,01	0,03	0,80	0,12	0,54
p53 — E-кадгерин	0,01	0,95	0,53	<0,01	0,05	0,68	-0,03	0,87

3. Grossi F., Loprevite M., Chiaramondia M. et al. Prognostic significance of K-ras, p53, bcl-2, PCNA, CD34 in radically resected non-small cell lung cancers // *Eur. J. Cancer.* 2003. Vol. 39, No. 9. P. 1242-1250.
4. Lee Y.C., Wu C. T., Chen C.S. et al. The significance of E-cadherin and alpha-, beta-, and gamma-catenin expression in surgically treated non-small cell lung cancers of 3 cm or less in size // *J. Thor. Card. Surg.* - 2002. Vol. 123, No. 3. P. 502-507.
5. Liu D., Huang C.L., Kameyama K et al. Topoisomerase IIalpha gene expression is regulated by the p53 tumor suppressor gene in nonsmall cell lung carcinoma patients // *Cancer.* 2002. Vol. 94, No. 8. P. 2239-2247.
6. Nguyen V.N., Mirejovsky P., Melinova L. et al. Expression of cyclin D1, Ki-67 and PCNA in non-small cell lung cancer: prognostic significance and comparison with p53 and bcl-2 // *Acta Histochem.* 2000. Vol. 102, No. 3. P. 323-338.
7. Tamura M., Ohta Y., Tsunozuka Y. et al. Prognostic significance of dyscdadherin expression in patients with non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Cardiovasc Surgery.* 2005. Vol. 130, No. 3. P. 740-745.

Поступила в редакцию 01.04.2008.

#### THE COMPARATIVE ANALYSIS OF THE INTERACTION OF PROCESSES OF THE PROLIFERATION, APOPTOSIS AND INTERCELLULAR ADHESION AT CENTRAL AND PERIPHERAL SQUAMOUS CELL LUNG CANCER

Yu. V. Soboleva

Regional Clinical Center of Oncology (164 Voronezhskoe Shosse Khabarovsk 680000 Russia)

**Summary** — The immunohistochemical markers of the proliferative activity (Ki67 and topoisomerase IIα), apoptosis (p53) and intercellular adhesion (E-cadherin) are investigated at 212 patients with squamous cell lung cancer. Distinction of biological properties of the central and peripheral tumors, consisting in character of the interaction between investigated markers is revealed. At the central cancer the level of intercellular adhesion correlated with the expression of the markers of the proliferative activity and apoptosis whereas at a peripheral cancer similar dependence is not traced. At the central cancer without metastases in lymph nodes the level of the expression of the E-cadherin has been connected only with the expression of Ki67, and at lymph nodes lesion there was an interrelation of levels of the expression of E-cadherin, topoisomerase IIα and p53.

**Keywords:** squamous cell lung cancer, proliferative activity, apoptosis, intercellular adhesion.