

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2-145-155

Иммуногистохимическое исследование экспрессии белка P53 в аденокарциномах предстательной железы различной степени злокачественности

Г.Ю. Кудрявцев^{1,2}, Л.В. Кудрявцева¹, Л.М. Михалева³, Я.Ю. Кудрявцева¹,
Н.А. Соловьева¹, В.А. Осипов², И.И. Бабиченко¹

¹Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

²Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения города Москвы,
Москва, Российская Федерация

³Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Российская Федерация

Актуальность. Рак предстательной железы (РПЖ) остается актуальной проблемой в сфере здравоохранения, в особенности в развитых странах. Использование иммуногистохимических методов исследования в дополнение к морфологической классификации аденокарцином предстательной железы позволяет точнее поставить диагноз и определить прогноз заболевания. Целью исследования является выявление изоформ P53 с помощью клонов мышинных антител (D-07 и Y5; Epitomics, США) в РПЖ с различной пролиферативной активностью и степенью злокачественности. Материалы и методы: В работу вошел операционный материал резекции предстательной железы и простатэктомии, а также биоптаты (всего 56 случаев). Проведено иммуногистохимическое исследование с маркером Ki-67, а также с мышинными моноклональными антителами (D-07 и Y5) к белку P53, взаимодействующими с его «дикой» и мутантной изоформами. Достоверность различия выборок определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни, корреляционные взаимоотношения определяли с помощью коэффициента Спирмена. Результаты: Экспрессия P53 при взаимодействии с антителами D-07 и Y5 определена в 56,3% и 39,6% соответственно. Обнаружена статистически значимая прямая корреляционная связь между выраженностью экспрессии P53 при взаимодействии с антителами Y5 и степенью дифференцировки опухоли ($r_s=0,567$, $p<0,05$), а также между уровнем экспрессии этого белка и пролиферативной активностью опухоли ($r_s=0,698$, $p<0,05$). Заключение: Антитела клона D-07, взаимодействуя как с «дикой», так и мутантной изоформой белка P53, показывают положительную экспрессию в аденокарциномах всех степеней злокачественности. Экспрессия мутантного белка P53, наиболее выражена в низкодифференцированных карциномах и коррелирует с высокой пролиферативной активностью опухолевых клеток, что может быть связано с утратой индукции P53-зависимого апоптоза.

Ключевые слова: рак предстательной железы, аденокарцинома простаты, Ki-67, P53, индекс Глисона

Вклад авторов. Кудрявцев Г.Ю., Кудрявцева Я.Ю., Соловьева Н.А. – обзор литературы, написание текста; Кудрявцева Л.В., Осипов В.А. – статистическая обработка данных; Михалева Л.М. – сбор и обработка материалов; Бабиченко И.И. – концепция и дизайн исследования.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.01.2020. Принята 06.04.2020.

© Кудрявцев Г.Ю., Кудрявцева Л.В., Михалева Л.М., Кудрявцева Я.Ю., Соловьева Н.А., Осипов В.А., Бабиченко И.И., 2020



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Для цитирования: Кудрявцев Г.Ю., Кудрявцева Л.В., Михалева Л.М., Кудрявцева Я.Ю., Соловьева Н.А., Осипов В.А., Бабиченко И.И. Иммуногистохимическое исследование экспрессии белка P53 в аденокарциномах предстательной железы различной степени злокачественности // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. № 2. С. 145–155. DOI:10.22363/2313–0245-2020-24-2-145-155

Immunohistochemical study of P53 protein expression in different prostate cancer Gleason grading groups

G.Y. Kudryavtsev^{1,2}, L.V. Kudryavtseva¹, L.M. Mikhaleva³, Y.Y. Kudryavtseva¹, N.A. Solovyeva¹, V.A. Osipov², I.I. Babichenko¹

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

²War Veteran Hospital № 2, Moscow, Russian Federation

³Research Institute of Human Morphology Moscow, Russian Federation

Abstract. Prostate cancer (PC) remains an urgent public health problem, especially in developed countries. The use of immunohistochemical research methods in addition to the morphological classification of prostate adenocarcinomas allows a more accurate diagnosis and prognosis of the disease. The aim of the study is to identify isoforms of P53 using clones of mouse antibodies (D-07 and Y5; Epitomics, USA) in prostate cancer with different proliferative activity and the degree of malignancy. Materials and Methods: The work included surgical material for prostate resection and prostatectomy, as well as biopsy specimens (56 cases in total). An immunohistochemical study was carried out with the Ki-67 marker, as well as with mouse monoclonal antibodies (D-07 and Y5) to the P53 protein, interacting with its “wild” and mutant isoforms. The significance of the difference in the samples was determined using the Mann-Whitney U-test, correlation relationships were determined using the Spearman coefficient. Results: Expression of P53 upon interaction with antibodies D-07 and Y5 was determined in 56.3% and 39.6%, respectively. A statistically significant direct correlation was found between the severity of P53 expression when interacting with Y5 antibodies and the degree of tumor differentiation ($r_s = 0.567$, $p < 0.05$), as well as between the expression level of this protein and tumor proliferative activity ($r_s = 0.698$, $p < 0.05$). Conclusion: Antibodies of clone D-07, interacting with both wild and mutant isoforms of P53 protein, show positive expression in adenocarcinomas of all degrees. Expression of the mutant P53 protein is most pronounced in low-differentiated carcinomas and correlates with high proliferative activity of tumor cells, which may be associated with a loss in the induction of P53-dependent apoptosis.

Keywords: prostate cancer, adenocarcinoma, Ki-67, P53, Gleason index

Author Contributions. Kudryavtsev G.Y., Kudryavtseva Y.Y., Solovyeva N.A.– literature review, writing a text; Kudryavtseva L.V., Osipov V.A.– statistical data processing; Mikhaleva L.M.– collection and processing of materials; Babichenko I.I.– research concept and design.

Conflict of Interest Statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 28.01.2020. Accepted 06.04.2020.

For citation: Kudryavtsev G.Y., Kudryavtseva L.V., Mikhaleva L.M., Kudryavtseva Y.Y., Solovyeva N.A., Osipov V.A., Babichenko I.I. Immunohistochemical study of P53 protein expression in different prostate cancer Gleason grading groups. *RUDN Journal of Medicine*. 2020 May; 24(2): 145–155. DOI: 10.22363/2313–0245-2020-24-2-145-155

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2018 году рак предстательной железы (РПЖ) находится на четвертом месте в мире: всего было зарегистрировано 1 276 106 новых случаев [1]. Общая смертность от рака простаты продолжает снижаться, что во многом обусловлено ранней диагностикой и высокой эффективностью лечения локализованных форм. Заболеваемость и смертность во всем мире коррелируют с увеличением возраста, при этом средний возраст на момент постановки диагноза составляет 66 лет [2]. В 2018 году в России было выявлено 42518 новых случаев данного вида онкологии [3].

РПЖ является полиэтиологичным заболеванием, немаловажную роль в развитии которого играет мутация различных генов, в том числе генов-супрессоров [4]. Одним из таких генов является TP53, расположенный на коротком плече хромосомы 17p13, продуктом экспрессии которого является белок P53. Данный белок построен из 393 аминокислот, истинный молекулярный вес белка составляет 43 кД, однако за счет множественных остатков пролина белок имеет электрофоретическую подвижность, соответствующую массе 53 кД [5]. Белок P53 является относительно кратко живущим, его деградация при помощи убиквитин-зависимых механизмов наступает менее чем через 30 минут после синтеза, этим обусловлены крайне низкие концентрации белка вне стрессовых воздействий на ДНК. Еще в начале 90-х годов были открыты основные функции данного белка: он регулирует процессы пролиферации, останавливая клеточный цикл в фазе G1 за счет активации гена ингибитора циклин-зависимой киназы p21, а в случае критических мутаций запускает процессы апоптоза. Последнее становится возможным благодаря активации проапоптотических членов семейства BCL-2, действие которых способствует активации каспазы и гибели клеток [6, 7].

Роль белка P53 в качестве антионкогенного фактора прослеживается на примере синдрома Ли-Фраумени, редкого наследственного заболевания с мутацией гена TP53, в результате которой нарушается синтез белка P53. Характерной чертой этого заболевания является развитие широкого

спектра злокачественных новообразований у детей и взрослых, включая мягкотканые и остеогенные саркомы, рак молочной железы, опухоли головного мозга, лимфоидную и миелоидную лейкемию, миелодиспластический синдром [8].

Большинство мутаций TP53 представляют собой миссенс-замены, которые приводят к образованию полноразмерных мутантных белков. Многие из вновь образованных белков приобретают новые свойства, например, усиление передачи сигналов через рецепторы, такие как трансформирующий рецептор фактора роста, рецептор эпидермального фактора роста [9]. Отдельные проявляют признаки онкогенной активности, включая повышенную пролиферацию клеток, миграцию и инвазию клеток, а также устойчивость к циторедуктивным воздействиям [10].

Ki-67 представляет собой белок, экспрессируемый в ядре пролиферирующих клеток во время интерфазы. Он является маркером клеточной пролиферации и широко используются в исследованиях, учитывая его высокую воспроизводимость [11]. Многим исследователям удалось связать повышенную экспрессию данного маркера с неблагоприятным течением РПЖ: Chevrier и др. установили положительную корреляцию между выраженностью экспрессии Ki-67 и градацией Глисона [12], Zellweger и соавт. показали, что высокие показатели Ki-67 чаще связаны с экстрапростатическим распространением РПЖ и инвазией в семенные пузырьки [13].

Целью исследования является выявление изоформ белка P53 с помощью клона мышинных антител (D-07 Epitomics, США) и кроличьих антител (Y5 Epitomics, США) в аденокарциномах предстательной железы с различной пролиферативной активностью и степенью злокачественности.

Материалы и методы

Клинико-морфологическое исследование было проведено на биопсийном и операционном (операции простатэктомии, трансуретральной резекции железы) материале патологоанатомических отделений ГБУЗ ДЗМ «Городская клиническая больница № 31» и «Госпиталь для ветеранов войн № 2» за 2018–2019 гг. В работу вошел материал, полученный от 56 пациентов, средний возраст кото-

рых составил 65,1 года (от 47 до 94 лет). Характер исследуемого материала был распределен следующим образом: 19 случаев тонкоигольной биопсии, в 20 наблюдениях изучению подвергался материал после операции простатэктомии, в 17 – после трансуретральной резекций предстательной железы. В 8 случаях основным диагнозом являлась доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), в оставшихся 48 был диагностирован РПЖ различной степени злокачественности. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и обработку персональных данных. Исследование одобрено комитетом по этике Медицинского института РУДН.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования материала проводили в соответствии со стандартным протоколом, в качестве первичных антител использовали моноклональные мышинные антитела к белку P53 (Clone D-07, Epitomics, США). Данное антитело вступает в реакцию как с «диким», так и с мутантной изоформой белка P53. Были использованы также моноклональные кроличьи антитела, клон Y5 (Epitomics, США). Пролиферативную активность клеток изучали при помощи моноклональных кроличьих антител к белку Ki-67 (Clone SP6, Cell Marque). ИГХ-реакцию проводили с использованием системы детекции QUANTO на Autostainer 360 (Thermo Fisher Scientific, США). Докрашивание срезов осуществляли гематоксилином Майера. Препараты исследовали под микроскопом (AxioPlan 2 imaging, Karl Zeiss, Германия) с фотофиксацией (AxioCam ERc 5s, Karl Zeiss, Германия).

Для количественной оценки пролиферативной активности проводились морфометрические исследования, осуществлялся подсчет соотношения окрашенных ядер в «горячих» точках на 300 клеток при увеличении $\times 400$. Экспрессию белка P53 оценивали аналогичным способом и условно была принята следующая градация: отсутствие

экспрессии, слабая экспрессия – менее 10% ядер опухолевых клеток окрашены, умеренная экспрессия – более 10%, но менее 33%, сильная экспрессия – более 33% ядер клеток в опухолевой ткани были положительными.

Статистический анализ осуществляли при помощи программы STATISTICA 10.0 в среде Windows 10. С помощью W-критерия Шапиро–Уилка установлено ненормальное распределение полученных показателей, при этом указывались медианы (Me), 25-й и 75-й процентиля признаков (Q1; Q3). Достоверность различия отдельных выборок определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционные взаимоотношения оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для оценки взаимосвязи между уровнем экспрессией P53 и степенью дифференцировки опухоли дополнительно применялся критерий хи-квадрат с использованием точного критерия Фишера.

Результаты

Среди всех исследованных случаев рака предстательной железы преобладали низкодифференцированные формы – 21 случай, умеренно дифференцированная и высокодифференцированная формы встречались в 16 и 11 наблюдениях соответственно. Все наблюдения высокодифференцированной карциномы характеризовались наличием относительно мономорфных атипичных желез, что соответствовало 6 баллам по градации Глисона, аналогично все 16 случаев РПЖ умеренной степени дифференцировки показали морфологическую картину, соответствующую оценке в 7 баллов по Глисона. В когорте наиболее злокачественных форм превалировала оценка 8 баллов по Глисона, которая встречалась в 12 наблюдениях, морфологическая картина, соответствовавшая 9 баллам, наблюдалась в 7 случаях, а наиболее низкодифференцированные формы (10 баллов) встретились лишь дважды.

Таблица 1

Частота встречаемости экспрессии белков Ki-67 и P53 различных изоформ среди пациентов с РПЖ

	Ki-67 позитивное окрашивание, кол-во случаев, (%)	P53-позитивное окрашивание, кол-во случаев		Всего, кол-во случаев
		Clone D-07, (%)	Clone Y5, (%)	
Высоко дифференцированная карцинома (G1)	8 (72,7%)	7 (63,6%)	0 (0%)	11
Умеренно дифференцированная карцинома (G2)	12 (75%)	9 (56,2%)	7 (43,8%)	16
Низко дифференцированная карцинома (G3)	20 (95,2%)	11 (52,4%)	12 (57,1%)	21

Table 1

Frequency of expression of Ki-67 and P53 proteins of various isoforms among patients with prostate cancer

	Ki-67 positive staining, number of cases, (%)	P53-positive staining, number of cases		Total number of cases
		Clone D-07, (%)	Clone Y5, (%)	
Well differentiated carcinoma (G1)	8 (72,7%)	7 (63,6%)	0 (0%)	11
Moderately differentiated carcinoma (G2)	12 (75%)	9 (56,2%)	7 (43,8%)	16
Poorly differentiated carcinoma (G3)	20 (95,2%)	11 (52,4%)	12 (57,1%)	21

Положительная реакция с Ki-67 была отмечена в 40 случаях (83,3%) рака предстательной железы. 8 из 11 высокодифференцированных карцином (72,7%) давали положительную реакцию с Ki-67, 75% умереннодифференцированных опухолей показали положительную экспрессию, и практически все случаи высоко злокачественных аденокарцином

оказались Ki-67-позитивными (Табл. 1). Медианы пролиферирующих клеток в различных градациях РПЖ представлены в табл. 2, различия достоверны при сравнении групп с диагнозом доброкачественная гиперплазия предстательной железы и высокодифференцированная карцинома ($p < 0,01$), групп карцином G1 и G2 ($p < 0,05$), а также групп G2 и G3 ($p < 0,05$).

Таблица 2

Распределение показателей пролиферативной активности железистых клеток при доброкачественной гиперплазии и различных градациях рака предстательной железы

Вид опухоли	Ki-67, % Me (25;75)
Доброкачественная гиперплазия простаты	5,4 (2,2;6,4)
Высокодифференцированная карцинома (G1)	8,9 (6,1;12,3)
Умереннодифференцированная карцинома (G2)	22,0 (14,8;35,6)
Низкодифференцированная карцинома (G3)	31,2 (22,5;43,8)

Table 2

Distribution of indicators of proliferative activity of glandular cells at benign prostatic hyperplasia and various gradations of prostate cancer

Type of tumor	Ki-67,% Me (25;75)
Benign prostatic hyperplasia	5,4 (2,2;6,4)
Well differentiated carcinoma (G1)	8,9 (6,1;12,3)
Moderately differentiated carcinoma (G2)	22,0 (14,8;35,6)
Poorly differentiated carcinoma (G3)	31,2 (22,5;43,8)

Наиболее низкие показатели распределения пролиферирующих клеток были характерны для доброкачественной гиперплазии предстательной железы, среди случаев РПЖ минимальный показатель (8,9%) медианы встречался среди высокодифференцированных аденокарцином, в то время как максимальное значение (31,2%) было характерно для низкодифференцированных опухолей.

Слабая экспрессия белка P53 (Clone D-07) была выявлена в 12,5% случаев ДГПЖ (1 из 8) в то время как среди всех наблюдений РПЖ этот показатель составил 56,3% (27 из 48). В группе высокодифференцированных опухолей в 7 на-

блюдениях (63,6%) была выявлена положительная реакция, причем все они характеризовались слабой и умеренной выраженностью экспрессии. Среди случаев РПЖ с промежуточной степенью злокачественности позитивная реакция к белку P53 (Clone D-07) была отмечена в 9 наблюдениях из 16 (56,3%), большая часть характеризуется высоким (31,3%) и умеренным (18,8%) уровнем экспрессии. Более половины (52,4%) случаев низкодифференцированных аденокарцином были P53 позитивны, большая часть наблюдений (28,6%) демонстрировала умеренную выраженность экспрессии.

Таблица 3

Частота встречаемости экспрессии P53 (Clone D-07) среди пациентов с раком предстательной железы различной степени дифференцировки

Выраженность экспрессии	Степень дифференцировки опухоли		
	Высокодифференцированная карцинома (G1)	Умереннодифференцированная карцинома (G2)	Низкодифференцированная карцинома (G3)
Высокая	0	5 (31,25%)	4 (19,0%)
Умеренная	3 (27,2%)	3 (18,75%)	6 (28,6%)
Низкая	4 (36,4%)	1 (6,25%)	1 (4,8%)
Нет экспрессии	4 (36,4%)	7 (43,75%)	10 (47,6%)
Всего	11 (100%)	16 (100%)	21 (100%)

Table 3

Frequency of expression of P53 (Clone D-07) among patients with prostate cancer of different degrees of differentiation

Expression	Tumor grading		
	Well differentiated carcinoma (G1)	Moderately differentiated carcinoma (G2)	Poorly differentiated carcinoma (G3)
High	0	5 (31,25%)	4 (19,0%)
Moderate	3 (27,2%)	3 (18,75%)	6 (28,6%)
Low	4 (36,4%)	1 (6,25%)	1 (4,8%)
No expression	4 (36,4%)	7 (43,75%)	10 (47,6%)
Total	11 (100%)	16 (100%)	21 (100%)

Общее количество случаев с положительной реакцией к белку P53 (Clone Y5) в целом меньше по сравнению с частотой встречаемости экспрессии P53 (Clone D-07): в группе больных с ДГПЖ иммунопозитивных клеток выявлено не было, а среди всех случаев РПЖ только 19 из 48 (39,6%) продемонстрировали положительную реакцию (табл. 4). Все наблюдения наименее злокачественных опухолей (G1) характеризовались отсутствием экспрессии дан-

ной изоформы белка P53. Менее половины (43,75%) наблюдений умереннодифференцированных карцином показали положительную экспрессию P53 (три случая умеренную выраженность, один – низкую). В группе низкодифференцированных карцином данный вариант белка был обнаружен в 12 наблюдениях из 21, что составило 57,1%, причем наиболее часто отмечалась умеренная выраженность экспрессии (рис. 1).

Таблица 4

Частота встречаемости экспрессии P53 (Clone Y5) среди пациентов с раком предстательной железы различной степени дифференцировки

Выраженность экспрессии	Степень дифференцировки опухоли		
	Высокодифференцированная карцинома (G1)	Умереннодифференцированная карцинома (G2)	Низкодифференцированная карцинома (G3)
Высокая	0	0	4 (19,0%)
Умеренная	0	1 (6,25%)	5 (23,8%)
Низкая	0	6 (37,5%)	3 (14,3%)
Нет экспрессии	11 (100%)	9 (56,25%)	9 (42,9%)
Всего	11 (100%)	16(100%)	21 (100%)

Table 4

Frequency of expression of P53 (Clone Y5) among patients with prostate cancer of different degrees of differentiation

Expression	Tumor grading		
	Well differentiated carcinoma (G1)	Moderately differentiated carcinoma (G2)	Poorly differentiated carcinoma (G3)
High	0	0	4 (19,0%)
Moderate	0	1 (6,25%)	5 (23,8%)
Low	0	6 (37,5%)	3 (14,3%)
No expression	11 (100%)	9 (56,25%)	9 (42,9%)
Total	11 (100%)	16(100%)	21 (100%)

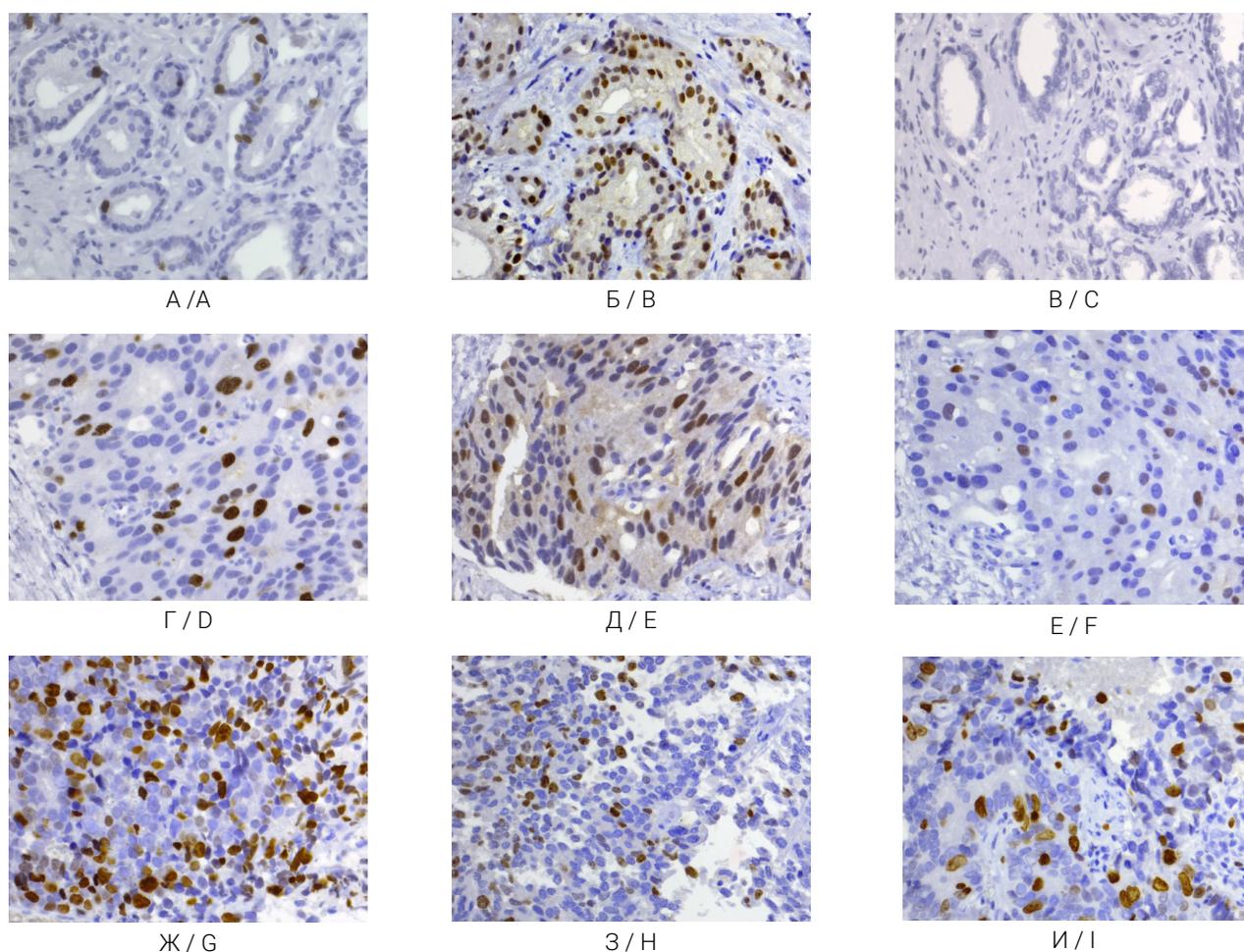


Рис. 1. Распределение экспрессии белков Ki-67 и различных изоформ белка P53 в аденокарциномах предстательной железы различной степени дифференцировки

А, Б, В – высокодифференцированная аденокарцинома, х200;
Г, Д, Е – умереннодифференцированная аденокарцинома, х200;
Ж, З, И – низкодифференцированная аденокарцинома, х200;
А, Г, Ж – иммуногистохимическая реакция с антителами к белку Ki-67;
Б, Д, З – иммуногистохимическая реакция с антителами к белку P53, Clone D-07;
В, Е, И – иммуногистохимическая реакция с антителами к белку P53, Clone Y5.

Fig. 1. Distribution of expression of Ki-67 proteins and various isoforms of P53 protein in prostate adenocarcinomas of varying degrees of differentiation

A, B, C – well differentiated carcinoma, х200;
D, E, F – moderately differentiated carcinoma, х200;
G, H, I – poorly differentiated carcinoma, х200;
A, D, G – immunohistochemical reaction with antibodies to protein Ki-67;
D, E, F – immunohistochemical reaction with antibodies to protein P53, Clone D-07;
C, F, I – immunohistochemical reaction with antibodies to protein P53, Clone Y5.

Обсуждение

В настоящем исследовании установлено, что наиболее высокие показатели пролиферативной активности были характерны для низкодифференцированных аденокарцином, причем выявлена статистически значимая прямая корреляция ($r_s=0,609$, $p<0,01$) между возрастанием степени злокачественности опухоли и количеством атипичных клеток в стадии деления. Несмотря на существование работ, в которых отсутствует статистически значимая взаимосвязь между показателями экспрессии белка Ki-67 и степенью дифференцировки опухоли [14], данные настоящего исследования согласуются как с результатами зарубежных авторов [15,16], так и с собственными наблюдениями [17]. Большинство авторов сходятся во мнении, что Ki-67 может служить достоверным прогностическим маркером течения РПЖ и влиять на показатели выживаемости.

По данным Harjot Kaur и др., экспрессия P53 встречалась в 58% исследованных случаев РПЖ, что сопоставимо с полученными нами данными экспрессии белка P53 (Clone D-07) типа [18]. Несмотря на то что в целом для умеренно- и низкодифференцированных форм аденокарциномы более характерной является умеренная и выраженная степень экспрессии белка P53 (Clone D-07), статистически значимых корреляционных зависимостей между этими показателями в настоящем исследовании выявлено не было ($p>0,05$).

При сравнении различных показателей уровня экспрессии другой изоформы белка P53 (Clone Y5) в группах аденокарцином, различных по степени дифференцировки, было выявлено, что наиболее часто экспрессия данной формы белка встречалась в группе низкодифференцированных карцином, а последующий анализ подтвердил наличие статистически значимой прямой корреляционной взаимосвязи ($r_s=0,567$, $p<0,05$).

Отдельными авторами было выявлено, что высокие показатели экспрессии Ki-67 гораздо чаще встречались именно в P53-позитивных образцах, и в целом наблюдалась статистически значимая корреляция между экспрессией P53 и Ki-67 [13]. В настоящем исследовании удалось установить наличие статистически значимой корреляционной зависи-

мости при сравнении показателей экспрессии Ki-67 и P53 (Clone D-07) ($r_s=0,302$, $p<0,05$), более того, при сопоставлении экспрессии Ki-67 и P53 (Clone Y5) сила прямой корреляционной зависимости оказалась выше ($r_s=0,698$, $p<0,05$). Подобные результаты могут являться следствием утраты ингибирующей функции нативного белка P53 на клеточный цикл и появлением среди популяции опухолевых клеток пула с высокими показателями пролиферативной активности, что в целом характерно для низкодифференцированных карцином. При сравнении показателей экспрессии обеих изоформ белка P53, выявляемых при помощи антител клонами D-07 и Y5, статистически значимых корреляционных взаимосвязей между группами выявлено не было.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что моноклональные антитела клона D-07 взаимодействуют как с «дикой», так и мутантной изоформой белка P53 в аденокарциномах всех степеней злокачественности, в то время как антитела клона Y5 преимущественно реагируют с мутантной изоформой белка P53 низкодифференцированных аденокарцином. Основываясь на полученных результатах, можно предположить, что мутации в геноме, приводящие к опухолевой трансформации ацинарного эпителия и появлению менее злокачественных форм аденокарциномы, предшествуют компенсаторному повышению экспрессии антионкогенного белка P53 («дикого» типа) для инициирования механизмов противоопухолевой защиты. Низкодифференцированные карциномы характеризуются более выраженным полиморфизмом мутаций, которые зачастую затрагивают локус TP53, что к инактивации клеточной гибели путем апоптоза за счет появления мутантного белка P53.

Выводы

В высокодифференцированных аденокарциномах преобладает «дикий» тип изоформы белка P53 (Clone D-07), а формирование опухолей, скорее всего, связано с частичным блокированием его функций антиапоптозными белками, что приводит к слабой пролиферативной активности опухолевых клеток. В умеренно- и низкодифференцированных опухолях предстательной железы преобладает му-

тантная изоформа белка P53 (Clone Y5), неспособная активировать процессы запрограммированной клеточной гибели и блокировать пролиферативную активность раковых клеток.

Список литературы

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin*. 2018;68:394–424.
2. Ferlay EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Published 2018. Accessed 14 September, 2018.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., редакторы. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с.
4. Negoita S, Feuer EJ, Mariotto A, Cronin KA, Petkov VI, Hussey SK, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part II: Recent changes in prostate cancer trends and disease characteristics. *Cancer*. 2018;124(13):2801–2814.
5. Lu Y, Liu Y, Zeng J, He Y, Peng Q, Deng Y et al. Association of p53 codon 72 polymorphism with prostate cancer: An update meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014;35: 3997–4005.
6. Kasthuber ER, Lowe SW. Putting p 53 in Context. *Cell*. 2017; 170(6):1062–1078.
7. Lozano G, Levine AJ, editors. The p 53 Protein: From Cell Regulation to Cancer. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harb. Lab; 2016.
8. Valdez JM, Nichols KE, Kesserwan C. Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *British Journal of Haematology*, 2016; 176(4), 539–552.
9. Muller PA, Vousden KH. Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities. *Cancer Cell*. 2014;25(3):304–317.
10. Kruiswijk F, Labuschagne CF, Vousden KH. p53 in survival, death and metabolic health: a lifeguard with a licence to kill. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2015;16:393–405.
11. Missaoui N, Abdelkarim SB, Mokni M, Hmissa S. Prognostic factors of prostate cancer in Tunisian men: immunohistochemical study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17:2655.
12. Chevrier M, Bobbala D, Villalobos-Hernandez A, Khan MG, Ramanathan S, Saucier C, et al. Expression of SOCS1 and the downstream targets of its putative tumor suppressor functions in prostate cancer. *BMC Cancer*. 2017;17:157.
13. Zellweger T, Gunther S, Zlobec I, Savic S, Sauter G, Moch H, et al. Tumour growth fraction measured by immunohistochemical staining of Ki67 is an independent prognostic factor in preoperative prostate biopsies with small-volume or low-grade prostate cancer. *Int J Cancer*. 2009;124:2116–23.
14. Kaur H, Paul M, Manjari M, Sharma S, Bhasin TS, Mannan R. Ki-67 and p53 immunohistochemical expression in prostate carcinoma: An experience from a tertiary care centre of

- North India. *Annals of Path and Lab Med*. 2016;3(6):509–16.
15. Fantony JJ, Howard LE, Csizmadi I, et al. Is Ki67 prognostic for aggressive prostate cancer? A multicenter real-world study. *Biomark Med*. 2018;12(7):727–736.
16. Berlin A, Castro-Mesta JF, Rodriguez-Romo L, Hernandez-Barajas D, González-Guerrero JF, Rodríguez-Fernández IA. Prognostic role of Ki-67 score in localized prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ur Onco*. 2017; 35(8): 499–506.
17. Кудрявцев Г.Ю., Кудрявцева Л.В., Михалева Л.М., Бабиченко И.И. Иммуногистохимическое исследование пролиферативной активности опухолевых клеток при различных градациях аденокарциномы предстательной железы. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2019;23(4): 364–372.
18. Verma R, Gupta V, Singh J, et al. Significance of p53 and ki-67 expression in prostate cancer. *Urol Ann*. 2015;7(4):488–493.

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin*. 2018;68:394–424.
2. Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Published 2018. Accessed 14 September, 2018.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., редакторы. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с.
4. Negoita S, Feuer EJ, Mariotto A, Cronin KA, Petkov VI, Hussey SK, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part II: Recent changes in prostate cancer trends and disease characteristics. *Cancer*. 2018;124(13):2801–14.
5. Lu Y, Liu Y, Zeng J, He Y, Peng Q, Deng Y, et al. Association of p53 codon 72 polymorphism with prostate cancer: An update meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014;35: 3997–4005.
6. Kasthuber ER, Lowe SW. Putting p53 in Context. *Cell*. 2017; 170(6):1062–78.
7. Lozano G, Levine AJ, editors. The p53 Protein: From Cell Regulation to Cancer. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harb. Lab; 2016. 245 p.
8. Valdez JM, Nichols KE, Kesserwan C. Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *British Journal of Haematology*, 2016; 176(4), 539–52.
9. Muller PA, Vousden KH. Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities. *Cancer Cell*. 2014;25(3):304–17.
10. Kruiswijk F, Labuschagne CF, Vousden KH. p53 in survival, death and metabolic health: a lifeguard with a licence to kill. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2015;16:393–405.
11. Missaoui N, Abdelkarim SB, Mokni M, Hmissa S. Prognostic factors of prostate cancer in Tunisian men: immunohistochemical study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17:2655–62.
12. Chevrier M, Bobbala D, Villalobos-Hernandez A, Khan MG, Ramanathan S, Saucier C, et al. Expression of SOCS1 and the downstream targets of its putative tumor suppressor functions in prostate cancer. *BMC Cancer*. 2017;17:157–61.

13. Zellweger T, Gunther S, Zlobec I, Savic S, Sauter G, Moch H, et al. Tumour growth fraction measured by immunohistochemical staining of Ki67 is an independent prognostic factor in preoperative prostate biopsies with small-volume or low-grade prostate cancer. *Int J Cancer*. 2009;124:2116–23.
14. Kaur H, Paul M, Manjari M, Sharma S, Bhasin TS, Mannan R. Ki-67 and p53 immunohistochemical expression in prostate carcinoma: An experience from a tertiary care centre of North India. *Annals of Path and Lab Med*. 2016;3(6):509–16.
15. Fantony JJ, Howard LE, Csizmadi I, et al. Is Ki67 prognostic for aggressive prostate cancer? A multicenter real-world study. *Biomark Med*. 2018;12(7):727–36.
16. Berlin A, Castro-Mesta JF, Rodriguez-Romo L, Hernandez-Barajas D, González-Guerrero J F, Rodríguez-Fernández IA. Prognostic role of Ki-67 score in localized prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ur Onco*. 2017; 35(8): 499–506.
17. Kudryavtsev GY, Kudryavtseva LV, Mikhaleva LM, Babichenko II. Immunohistochemical Study of Tumor Cells Proliferative Activity at Different Graduations. *RUDN Journal of Medicine*. 2019 Dec; 23 (4): 364–72.
18. Verma R, Gupta V, Singh J, et al. Significance of p53 and Ki-67 expression in prostate cancer. *Urol Ann*. 2015;7(4):488–93.

Ответственный за переписку: Кудрявцев Георгий Юрьевич – ассистент кафедры патологической анатомии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» МЗ РФ, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 ДЗМ г. Москвы» Волгоградский проспект, д. 168 с5, 109472, г. Москва, Россия. E-mail: kgosha@mail.ru.

Кудрявцев Г.Ю. – ORCID ID: 0000–0001–7921–9758, SPIN-код: 4292–9108;
Кудрявцева Л.В. – ORCID ID: 0000–0002–4085–3919, SPIN-код: 8115–3460;
Михалева Л.М. – ORCID ID: 0000–0003–2052–914X, SPIN-код: 2086–7513;
Кудрявцева Я.Ю. – ORCID ID: 0000–0002–7218–0798, SPIN-код: 6798–7289;
Соловьева Н.А. – ORCID ID: 0000–0002–0757–6796, SPIN-код: 9338–6933;
Бабиченко И.И. – ORCID ID: 0000–0001–5512–6813, SPIN-код: 2651–8409.

Corresponding Author: Kudryavtsev Georgy Yuryevich – Assistant of the Department of Pathological Anatomy of the Medical Institute of the Federal University of Peoples’ Friendship University of Russia, pathologist of the pathological department of “War Veteran Hospital No. 2”, Volgogradsky Prospekt, 168 с5, 109472, Moscow, Russia. E-mail: kgosha@mail.ru.

G.Y. Kudryavtsev – ORCID ID: 0000–0001–7921–9758,
L.V. Kudryavtseva – ORCID ID: 0000–0002–4085–3919,
L.M. Mikhaleva – ORCID ID: 0000–0003–2052–914X,
Y.Y. Kudryavtseva – ORCID ID: 0000–0002–7218–0798,
N.A. Solovyeva – ORCID ID: 0000–0002–0757–6796,
I.I. Babichenko – ORCID ID: 0000–0001–5512–6813.