

сопутствующих заболеваний, вспомогательную терапию, профилактику, диагностику и лечение побочных эффектов химиотерапии, можно утверждать, что реальный экономический ущерб вследствие заболевания туберкулезом детей Республики Беларусь значительно выше.

#### **Выводы.**

1. Стоимость курса химиотерапии детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом была выше в 8,1 раза по сравнению со стоимостью курса химиотерапии детей с лекарственно-чувствительным туберкулезом.

2. Общая стоимость лечения одного ребенка с лекарственно-устойчивым туберкулезом в условиях РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии составила 15 998,7 долларов США и была выше в 1,6 раза по сравнению со стоимостью лечения ребенка с лекарственно-чувствительным туберкулезом.

3. Суммарный экономический ущерб вследствие заболевания лекарственно-устойчивым туберкулезом детей в Республике Беларусь за 5-летний период с 2013 по 2017 годы составил 1 439 883,0 долларов США и был выше на 6,1 % по сравнению с лекарственно-чувствительным туберкулезом.

4. Общий экономический ущерб вследствие заболевания туберкулезом детей в Республике Беларусь за 5-летний период с 2013 по 2017 годы составил 2 797 195,8 долларов США.

5. Данное исследование имеет ограничение в связи с тем, что при расчете экономического ущерба вследствие заболевания туберкулезом детей не учитывались затраты на диагностику и лечение сопутствующих заболеваний, вспомогательную терапию, профилактику, диагностику и лечение побочных эффектов химиотерапии, а также расчет стоимости химиопрепаратов проводился по ценам мировых поставщиков фармацевтической продукции.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Global Tuberculosis Report 2018 / World Health Organisation. WHO/CDS/TB/2018.20. – Geneva: World Health Organization; 2018. – 265 p.

2. Первая Глобальная Министерская конференция ВОЗ «Ликвидировать туберкулёз в эпоху устойчивого развития: многосекторальный подход». WHO/HTM/TB/2017.12, - Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2017.– 10с.

3. International Medical Products Price Guide. / Management Sciences for Health, Inc. – 2016. – 443 p.

### **МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА - МУЦИНЫ**

*Горчакова О.В., Кузнецов О.Е., Хрищанович А.И.*

*Гродненский государственный медицинский университет*

**Актуальность.** Муцины (mucin, MUC) – гликопротеины, в составе слизи покрывающей дыхательные, пищеварительные и мочеполовые пути. Слизистый

слой выполняет защитную функцию, защищая от инфекций, обезвоживания, физических и химических повреждений. По изменению уровня продукции муцинов в эпителиальных клетках различных органов, вероятно, можно судить о развитии скрытых патологических процессов. Особенно это актуально при опухолевых процессах в части трудностей в диагностике рака и в определении источника опухолевых клеток при метастазировании. Среди белков, которые вызывают особый интерес одновременно как диагностические биомаркеры онкозаболеваний, и, как терапевтические мишени, можно рассматривать муцины.

Муцины – семейство высокомолекулярных гликопротеинов, содержащих кислые полисахариды. Семейство гетерогенно. В своей структуре муцины содержат тандемные повторы из таких аминокислот, как пролин, треонин и серин; именно по двум последним идет гликозилирование. У человека выделяют до 21 вида мукопротеинов [1,2,3].

В слизистой оболочке муцины выполняют защитную функцию: помогают организму очищаться от ненужных субстанций, держать дистанцию от патогенных организмов и регулировать поведение микробиоты. В кишечнике мукопротеины участвуют в «диалоге» между бактериями и эпителиальными клетками слизистой. Микробиота через эпителиальные клетки влияет на продукцию муцинов, а те, в свою очередь, могут участвовать в передаче воспалительных сигналов [5].

В диагностике некоторых видов злокачественных опухолей изучают профиль производимых клетками муцинов. Дело в том, что экспрессия генов разных типов мукопротеинов во время развития организма имеет специфические пространственно-временные рамки. При онкологических процессах часто наблюдают нерегулируемую экспрессию некоторых из этих генов. Например, MUC1 в определенном количестве является маркером рака мочевого пузыря. При патологии концентрация MUC1 значительно увеличивается, изменяется и структура мукопротеина. Путем воздействия на клеточный метаболизм через тирозинкиназные и другие рецепторы MUC1 усиливает продукцию факторов клеточного роста. Установлено, что благоприятный исход заболевания связан с гиперпродукцией рецептора к эпидермальному фактору роста HER3 на фоне повышенного содержания MUC1. Другое исследование выявило, что аномальная экспрессия гена, кодирующего MUC4, является маркером рака поджелудочной железы: ген экспрессировался именно в злокачественных клетках, но не в тканях нормальной или даже воспаленной клетки [4].

В качестве основного диагностического метода используют полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с обратной транскрипцией. Этим же способом оценивают уровень синтеза мРНК MUC1 в моноцитарной фракции периферической крови пациентов. Все существующие методы исследования муцинов разработаны только «для научных исследований» («for research»).

Увеличение продукции муцинов можно наблюдать при самых разных болезнях, затрагивающих слизистые. В некоторых случаях профиль экспрессии

генов разных муцинов, возможно, удастся связать с конкретной патологией. Дальнейшие исследования, связанные с муцином MUC1, вероятно будут посвящены изучению влияния взаимодействий MUC1 с различными факторами и рецепторами на течение болезни. Кроме того, уже идентифицирован генный локус, ответственный за синтез молекулы MUC1. Этот локус рассматривают в качестве возможной мишени для проведения генной терапии в целях уменьшения риска развития первичной опухоли и ее метастазирования.

**Цель.** Оценка значимости муцина MUC1 как биологического маркера при злокачественных опухолях кишечника и изучение аспектов его возможного применения в морфологических и серологических исследованиях у онкологических пациентов.

**Методы исследования.** Исследование выполнено на кафедре клинической лабораторной диагностики и иммунологии ГрГМУ (2018): анализ образцов 23 пациентов с опухолями кишечника (подвергшихся лечению, период 1999-2016г., парафиновые блоки с образцами тканей опухолевой природы, клинический риск развития опухолевого процесса) и 21 образца практически здоровых лиц (контроль). Возраст пациентов:  $60,07 \pm 11,5$  лет (31–77 лет), старше 50 лет - 88,4%, мужчин – 247 (37%), возраст пациентов контрольной группы:  $20,1 \pm 1,1$  лет (19-22 года) Распределение пациентов в зависимости от гистологического строения опухолей – Международная гистологическая классификация опухолей кишечника [Morson В.С., 1981]. Формирование группы исследования: на основании наличия основных клинических факторов риска развития наследственного синдрома (Амстердамские критерии, критерии Бетезды) [Vasen Н.Ф. et al., 1999; Umar А. Et al., 2004; Приказ МЗ РБ №1018 от 27.12.2007 «Об онкогенетическом консультировании»].

Этап диагностики: с использованием моноклонального антитела, полученного к высокомолекулярному гликопротеиду, охарактеризована экспрессия гипогликозилированного MUC1 в эпителии в норме и при патологии, в сыворотке крови при отсутствии реактивных изменений и нарушениях (здоровые лица).

Статистическая обработка результата: пакет программ Statistica.

**Результаты и их обсуждение.** Исследование образцов сыворотки крови и ткани опухолевой природы с целью оценки уровня антител к рецептору MUC проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием иммуноферментного набора производства Wuhan Fine Biological Technology Co. Ltd. (Китай) на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе «Mindray» (Китай).

Из блоков ткани в парафине готовили серийные срезы. Метод пробоподготовки образцов опухолевой ткани пациентов к исследованию с установленным диагнозом злокачественного новообразования являлся набор «MagneSil Genomic, Fixed System» (Promega, США)».

Определение титра антител к рецепторам MUC 1 проводилось посредством

разработанного нами протокола: инкубация и оценка уровня экстинкции выполнена по заданному протоколу в полуавтоматическом режиме.

Результаты исследования уровня антител рецепторов MUC 1 в образцах представлены в таблице 1.

Таблица 1. –Уровень экспрессии рецептора MUC 1 в образцах, ннг/мл

| Группа  | Количество | MUC 1, нг/мл |          |           | p   |
|---|------------|--------------|----------|-----------|---|
|   |            | минимум      | максимум | среднее   |   |
| Контроль (p <sub>1</sub> )  | n=21       | 0,18         | 0,33     | 0,25±0,04 | p <sub>1-2</sub> =0,004<br>p <sub>1-3</sub> =0,0001<br>p <sub>2-3</sub> =0,0001 |
| Сыворотка крови пациента с диагностированным опухолевым процессом (p <sub>2</sub> ) | n=20       | 0,29         | 0,45     | 0,35±0,05 |   |
| Ткань опухолевой природы (p <sub>3</sub> )  | n=23       | 1,02         | 2,81     | 1,81±0,56 |   |

Как видно из таблицы, по результатам исследований установлены референтные величины концентрации антител в рецептору MUC 1 у практически здоровых лиц Белорусской популяции (0,25±0,04 нг/мл), оценены показатели экспрессии рецептора в образцах тканей опухолевой природы у лиц с установленным опухолевым процессом кишечника (1,81±0,56 нг/мл), и в образцах крови у лиц с диагностированным опухолевым процессом кишечника (0,35±0,05 нг/мл). Статистическая обработка результатов исследований позволила утверждать о достоверности полученных результатов (p<sub>1-2</sub>=0,004, p<sub>1-3</sub>=0,0001, p<sub>2-3</sub>=0,0001).

**Выводы.** По результатам проведенного исследования охарактеризована значимость MUC1 как серологического маркера для уточняющей диагностики у пациентов с опухолями кишечника при различной гистологической и клинко-анатомической форме опухоли. Впервые установлены пределы нормальных показателей величин MUC 1 у практически здоровых лиц белорусской популяции, показано, что относительно референтной величины низкое (0,35±0,05 нг/мл) среднестатистических значений показателя содержание MUC1 в сыворотке крови при опухоли кишечника ассоциировано с большей распространенностью опухолевого процесса по результатам исследования образцов ткани опухолевой природы (1,81±0,56 нг/мл), p<sub>2-3</sub>=0,0001. Установлена корреляция между сывороточным уровнем MUC1 и диагностированным злокачественным процессом нижних отделов желудочно-кишечного тракта (кишечника), что указывает на возможную клиническую значимость уровня циркулирующего MUC1, как показателя состоятельности местной системы резистентности в ткани кишечника.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Behera S.K. Exploring the role and diversity of mucins in health and disease with special insight into non-communicable diseases / S.K. Behera, A.B. Praharaj, B.

Dehury, S. Negi // Glycoconj. J. – 2015. – 32, P. 575-613.

2. Kufe D.W. Mucins in cancer: function, prognosis and therapy / D.W. Kufe // Nat. Rev. Cancer/ - 2009. – 9. – P.874-885.

3. Linden S.K. Mucins in the mucosal barrier to infection / S.K. Linden, P. Sutton, N.G. Karlsson, V. Korolik, M.A. McGuckin // Mucosal Immunol. – 2008. –1. – P. 183-197.

4. Shan M. Mucus enhances gut homeostasis and oral tolerance by delivering immunoregulatory signals / M. Shan, M. Gentile, J.R. Yeiser, A.C. Walland, V.U. Bornstein, K. Chen et al. // Science. – 2013. – 342. – P. 447-453.

5. Kamada N. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease / N. Kamada, S.U. Seo, G.Y. Chen, G. Núñez // Nat. Rev. Immunol. – 2013. – 13. – P. 321-335.

## **ВЛИЯНИЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ СТАТУС ОПУХОЛИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Грек Н.И., Хоров А.О.*

*Гродненский государственный медицинский университет*

**Актуальность.** Неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) имеет ряд преимуществ, к которым относятся более раннее начало системной терапии, облегченное проникновение лекарственных средств через интактную сосудистую стенку, возможность оценки клинического, морфологического и биологического эффектов. Основными целями неoadъювантной химиотерапии при раке молочной железы (РМЖ) являются: 1) достижение резектабельности и возможности выполнения органосохраняющей операции; 2) улучшение отдаленных результатов лечения (безрецидивной и общей выживаемости); 3) определение чувствительности к лекарственной терапии [1].

**Цель.** Изучить некоторые молекулярно-генетические показатели в опухоли у пациенток, страдающих РМЖ, на фоне проводимой НАХТ. Проанализировать динамику изменения молекулярно-генетических параметров опухоли.

**Методы исследования.** В проспективное исследование было включено 77 первичных пациенток, страдающих РМЖ, и получавших лечение в онкологических отделениях №2 и №4 УЗ «Гродненская областная клиническая больница» в период с 2015 по 2018 гг. Критериями включения пациенток в исследование были: возраст до 75 лет, морфологически верифицированный диагноз «рак молочной железы», IIВ–III стадии заболевания, пациентки со статусом по шкале ECOG не ниже 2 баллов или не ниже 70% по индексу Карновского, отсутствие сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации и письменное согласие пациенток на лечение.