

М. А. Деревянко¹, М. В. Фридман²,
С. Н. Рябцева¹, Т. И. Терпинская¹

ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРЕНХИМАТОЗНО-СТРОМАЛЬНОГО СООТНОШЕНИЯ В ЗОНЕ РОСТА СОЛИДНОЙ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА

ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси»¹,
УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер»²

Рак – одна из основных причин смертности во всем мире. Изменение взаиморегуляции между структурными элементами новообразования приводит к прогрессированию опухолевого процесса. Целью данного исследования было определение паренхиматозно-стромального соотношения в перевиваемой солидной карциноме Эрлиха, стромальный компонент которой представлен густой сетью кровеносных сосудов. Площадь стромального компонента значительно отличалась на различных сроках роста перевиваемой карциномы Эрлиха ($p = 0,039$), что сопровождалось падением паренхиматозно-стромального соотношения ($p = 0,032$). Исследование паренхиматозно-стромального соотношения может быть использовано для прогнозирования неблагоприятного исхода и мишенью терапевтического воздействия.

Ключевые слова: *рак, солидная карцинома Эрлиха, паренхиматозно-стромальное соотношение.*

*M. A. Derevyanko, M. V. Fridman, S. N. Rjabceva,
T. I. Terpinskaya*

**RESEARCH OF PARENCHIMATOSIS-STROMAL
RELATIONSHIP IN THE GROWTH AREA
OF EHRlich'S SOLID CARCINOMA**

Cancer is one of the leading causes of death worldwide. A change in the mutual regulation between the structural elements of the neoplasm leads to the progression of the tumor process. The aim of this study was to determine the parenchymal-stromal ratio in Erlich's transplantable solid carcinoma, the stromal component of which is represented by a dense network of blood vessels. In the later stages of removal of Erlich's transplantable carcinoma, a significant decrease in the parenchymal-stromal ratio is noted. The area of the stromal component significantly differed at different periods of growth of Erlich transplanted carcinoma ($p = 0.039$), which was accompanied by a drop in the parenchymal-stromal ratio ($p = 0.032$). The study of the parenchymal-stromal ratio can be used to predict an adverse outcome and target therapeutic effects.

Key words: cancer, solid Ehrlich carcinoma, parenchymal-stromal ratio.

Рак – крайне распространенное заболевание, которое является второй из основных причин смерти в мире. Полученные в последние десятилетия данные свидетельствуют о том, что прогрессия злокачественных опухолей не зависит исключительно от свойств раковых клеток, она также находится под влиянием стромального микроокружения [1]. Взаимосвязь выраженной десмопластической реакции с худшим прогнозом продемонстрирована в ряде солидных опухолей [2–4]. Нами также показана роль паренхиматозно-стромального соотношения в распространении рака толстой кишки [5]. Установлено, что развитие лимфогенных и гематогенных метастазов рака толстой кишки сопровождается значимым увеличением площади стромального компонента опухоли с соответствующим снижением паренхиматозно-стромального соотношения.

Для изучения молекулярных механизмов развития онкологических заболеваний и разработки новых противораковых агентов крайне важны исследования, проводимые на экспериментальных моделях. Исходя из вышесказанного, нами было предпринято исследование и сопоставление паренхиматозно-стромального соотношения в солидной карциноме Эрлиха с опухолями, развивающимися у человека.

Материалы и методы. Все эксперименты выполнены с разрешения этического комитета. В опыте использованы мыши-самцы линии Af весом 20–22 г. Сольдную опухоль получали из клеток асцитной жидкости опухоли Эрлиха, повторно суспендированных в физиологическом растворе, путем подкожной инъекции в параректальную область в дозе 4 млн клеток за одно введение. На 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки после прививки

мыши выводились из эксперимента, опухоль удалялась и подвергалась гистологическому исследованию. Материал фиксировали в 10 % нейтральном забуференном растворе формалина, заливали в парафин по обычной методике и окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование микропрепаратов и изготовление микрофотографий проводили с помощью светового микроскопа Optec BK 5000 с цифровой камерой (Optec, Китай) с использованием увеличения $\times 40$.

Морфометрический анализ выполняли с помощью программы ImageJ (США). В каждом случае в 20 полях зрения при 40-кратном увеличении фотографировали область опухолевого роста, с помощью приложения «Free hand selections» измеряли площадь паренхимы (S_p , мкм^2) и площадь стромы (S_m , мкм^2). Затем рассчитывали показатель паренхиматозно-стромального соотношения (ПСС) по формуле:

$$\text{ПСС} = S_p : S_m$$

Для статистического анализа полученных результатов использовали программу Statistica 6.1. Значения исследуемых показателей представлены в виде медианы (Me) и квартилей (процентиль 25 % – q_1 , процентиль 75 % – q_3). Для сравнения количественных данных использовали непараметрические методы (критерий Манна–Уитни и Краскала–Уоллиса).

Результаты и обсуждение. При микроскопическом исследовании опухолевые массы определялись в мягких тканях параректальной зоны между кожей и прилежащими органами (мочеточниками, мочевым пузырем и толстой кишкой). Опухоль была представлена недифференцированными клетками различной формы с крупными

ядрами и хорошо визуализирующимися ядрышками. Фиброзный компонент отсутствовал, четко визуализировались лишь кровеносные капилляры. На 14-е, 21-е и 28-е сутки отмечено формирование некрозов в опухолевой ткани в виде обширных полей.

Учитывая, что сформированные кровеносные сосуды являются компонентом стромы, для определения ПСС за стромальный компонент принимали площадь, покрываемую кровеносными сосудами (площадь васкуляризации).

На 7 сутки после прививки медиана площади опухолевого узла составила 256758,4 мкм² (149845,8–264524,9), на большом увеличении среди массы недифференцированных опухолевых клеток можно было различить сформированные кровеносные сосуды, на долю которых приходилось 3653,8 мкм² (2475,5–6852,7) всей площади. ПСС составило 62,3 (36,5–89,6).

На 14 сутки медиана площади опухолевого узла составила 272980,3 мкм² (269070,9–273698,3), медиана площади васкуляризации – 4723,6 мкм² (1009,5–11427,3). ПСС составило 57,9 (22,9–99,6).

На 21 сутки площадь опухолевого узла составляла 272864,7 мкм² (271905,5–273547,4), площадь васкуляризации – 7245,3 мкм² (6483,4–12135,4). ПСС составило 36,7 (17,8–41,0).

На 28 сутки площадь опухолевого узла составляла 274322,3 мкм² (268703–273674), площадь васкуляризации – 9914,4 мкм² (8480,6–11243,6). ПСС составило 26,6 (22,9–31,5).

При помощи непараметрического метода Краскала-Уоллиса выявлены достоверные отличия по площади, занимаемой стромой ($p = 0,039$) и ПСС ($p = 0,032$) в солидной карциноме Эрлиха на различных сроках снятия. Установлено, что

Оригинальные научные публикации

местное распространение карциномы Эрлиха сопровождается падением ПСС за счет увеличения площади ее стромального компонента.

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать следующие **выводы**:

1. Стромальный компонент перевиваемой солидной карциномы Эрлиха представляет собой сосудистую сеть микроциркуляторного русла.

2. Местное распространение карциномы Эрлиха сопровождается усилением ангиогенеза в месте прививки.

3. На поздних сроках снятия перевиваемой карциномы Эрлиха отмечается значимое уменьшение паренхиматозно-стромального соотношения.

Литература

1. Dudas, J. Supportive, rejective functions of tumor stroma on tumor cell growth, survival, invasivity: the cancer evolution / J. Dudas // Molecular Cellular Oncology. – 2015. – Vol. 5, № 44. – P. 1–2.

2. Identification of prognostic molecular features in the reactive stroma of human breast and prostate cancer / A. Planche [et al.] // PLoSOne. – 2011. – Vol. 6, № 5. – P. 18640.

3. Genes upregulated in prostate cancer reactive stroma promote prostate cancer progression in vivo / O. Dakhova [et al.] // Clin Cancer Res. – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 100–109.

4. The carcinoma-stromal ratio of colon carcinoma is an independent factor for survival compared to lymph node status and tumor stage / W. E. Mesker [et al.] // Cell Oncol. – 2007. – Vol. 29, № 5. – P.387–398.

5. Деревянко, М. А. Клинико-морфологическая и морфометрическая характеристика колоректального рака с разными формами распространения / М. А. Деревянко, С. Н. Рябцева, И. В. Залуцкий // Вест. Нац. акад. наук Беларуси, сер. мед. наук. – 2017. – № 1. – С. 78–82.

Поступила 09.08.2019 г.