

Припутневич Е.Д., Филин А.А., Шишкина В.В.

**ВЛИЯНИЕ ДЕСМИНА И ТУЧНЫХ КЛЕТОК НА ДЕСМОПЛАСТИЧЕСКУЮ
РЕАКЦИЮ СТРОМЫ В КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ КАРЦИНОМАХ**

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж, Российской Федерации

Аннотация. В данном исследовании описана роль десмина и тучных клеток в морфогенезе десмопластической реакции стромы в колоректальных карциномах.

Экспрессия десмина была обнаружена почти во всех исследуемых образцах. Тучные клетки были обнаружены во всех исследуемых образцах. Была найдена обратная зависимость между экспрессией десмина и дегрануляцией триптаза-позитивных тучных клеток. Обнаружено, что десмин массивнее экспрессировался в образцах пациентов, умерших в течении года от момента постановки диагноза, чем в образцах пациентов, проживших пять лет и более.

Ключевые слова: десмин, колоректальный рак, иммуноhistохимический метод, тучные клетки, десмоплазия.

Priputnevich E.D., Filin A.A., Shishkina V. V.

**THE IMPACT OF DESMIN AND MAST CELLS ON THE DESMOPLASTIC
STROMAL REACTION IN COLORECTAL CARCINOMAS**

Abstracts. This study describes the role of desmin and mast cells in the morphogenesis of the desmoplastic reaction of the stroma in colorectal carcinomas.

Desmin expression was detected in almost all the samples studied. Mast cells were found in all the samples studied. An inverse relationship was found between the expression of desmin and the degranulation of tryptase-positive mast cells. It was found that desmin was more massively expressed in the samples of patients who died within a year of diagnosis than in the samples of patients who lived for five years or more.

Keywords: desmin, colorectal cancer; immunohistochemical method, mast cells, desmoplasia

Актуальность. По последним данным, колоректальный рак занимает третье место в мире по распространенности и второе место по смертности среди всех онкологических заболеваний.

Десмин – белок промежуточных филаментов, который экспрессируется мышечными клетками всех типов, а также миофибробластами. Основная функция десмина – поддержание структурной и механической целостности клетки, в том числе и при сокращении. Миофибробlastы играют ключевую роль в формировании десмопластической реакции стромы (или, по-другому, десмоплазии).

Десмоплазия – специфическая реакция соединительной ткани злокачественных опухолей. Она представляет собой фиброзную реакцию, характеризующуюся пролиферацией миофибробластов и отложением внеклеточного матрикса. Мнения о роли десмоплазии в морфогенезе опухолей, имеющих эпителиальное происхождение, сходятся в следующем: десмопластическая реакция защищает опухоль от различных повреждающих факторов (действия собственной иммунной системы организма, действия химиотерапии и т.д.). Кроме того, десмоплазия создаёт специфическую

строму, которая способствует прогрессии опухоли, облегчая её распространение в окружающие ткани.

Тучные клетки – одни из самых распространенных представителей микроокружения опухоли, имеющих множество функций. Мнения о их роли в морфогенезе КРР неоднозначны и вызывают дискуссии.

Целью исследования явилось изучение роли десмина и тучных клеток в морфогенезе десмопластической реакции стромы в колоректальных карциномах.

Материалы и методы. Было проведено гистологическое исследование операционного материала 24 пациентов с диагностированным колоректальным раком. Все исследуемые образцы не подвергались неоадъювантной терапии. Большинство образцов представлены участками сигмовидной кишки. Для идентификации десмина применялся иммуногистохимический метод. Для идентификации тучных клеток применялся иммуногистохимический метод с применением молекулярных мышиных антител к химазе и триптазе. Для каждого образца определялась объемная плотность десмина (Ss), что позволяло оценить средний уровень его экспрессии в исследуемых участках. Для оценки совместной локализации десмина и тучных клеток был применен иммунофлюоресцентный метод.

Экспрессия десмина сопоставлялась с выживаемостью пациентов. Расчет объемной плотности десмина осуществляли с использованием Adobe

Результаты. Экспрессия десмина была обнаружена в 22 из 24 исследуемых образцах. Количество десмина было различным: были образы с массивной экспрессией десмина, были образы, где его экспрессия была крайне скучной. Десмин локализовался в участках опухолей, имеющих признаки десмопластической реакции стромы. Во многих образах с массивной экспрессией десмин располагался вокруг опухолевых структур, окружая их собой.

Тучные клетки были обнаружены во всех исследуемых образцах. Они располагались как в непосредственной близости к опухолевым структурам, так и на периферии.

На первом этапе исследования оценивалась совместная локализация тучных клеток и десмина. Поначалу была предпринята попытка сопоставить сам факт наличия тучных клеток и десмина в опухоли (без оценки функциональной активности тучных клеток), однако каких-либо корреляций выявлено не было.

Далее проводилась оценка функциональной активности тучных клеток – оценивалась их дегрануляция. Для этого применялась специальная формула подсчета индекса дегрануляции тучных клеток: $ID = (B + 2C + 3D) / (A + B + \text{изолированных гранул}, D - \text{более 10 изолированных гранул})$. В дальнейшем сопоставлялся индекс дегрануляции триптаза- и химаза-позитивных тучных

клеток с экспрессией десмина. То есть, сопоставлялась функциональная активность тучных клеток с экспрессией десмина. Выяснилось, что экспрессия десмина была значительно более выражена в образцах, в которых триптаза-позитивные тучные клетки дегранулировали менее активно ($p < 0,01$, критерий Манна-Уитни). При этом четких и значимых корреляций между дегрануляцией химаза-позитивных тучных клеток и десмина найдено не было.

На втором этапе исследования сопоставлялась экспрессия десмина с выживаемостью пациентов. Было две группы пациентов: пациенты, умершие в течение одного года от момента постановки диагноза ($n=12$) и пациенты, прожившие пять лет и более от момента постановки диагноза ($n=10$). Выяснилось, что в образцах пациентов, умерших в течение одного года от момента постановки диагноза, экспрессия десмина была намного более выраженной, чем в образцах пациентов второй группы ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни).

Основная функция десмина – поддержание структурной и механической целостности клетки, в том числе и при сокращении. Десмин экспрессируется миофибробластами, которые, в свою очередь, играют ключевую роль в построении десмопластической реакции стромы. При скучности экспрессии десмина должна страдать и их основная функция, а значит и «каркас» десмопластической стромы будет значительно более слабым. Это приведет к тому, что функция, осуществляемая при помощи десмоплазии (защита опухоли от различных повреждающих факторов, а также способствование прогрессии опухоли) будут слабее. Это может говорить о том, что, вероятно, прогноз пациентов, у которых экспрессия десмина была массивной, будет хуже, чем у пациентов со скучной экспрессией десмина.

В это же время была обнаружена обратная зависимость между экспрессией десмина и дегрануляцией триптаза-позитивных тучных клеток. Одной из функций триптазы является участие в инициации сокращения мышечных клеток всех типов, а также миофибробластов. Повышение способности к сокращению последних может вести к еще большей дестабилизации десмопластической стромы, которая и так слаба в образцах со скучной экспрессией десмина. Все это в сумме может говорить о том, что опухоли со скучной экспрессией десмина в строме при выраженной дегрануляции триптаза-позитивных тучных клеток менее защищены от действия повреждающих факторов, а также имеют меньший потенциал к прогрессии. В свою очередь это может вести к мысли о том, что пациенты, имеющие опухоли, соответствующие описанным выше критериям, имеют лучший прогноз, по сравнению с пациентами, в опухолях которых десмин экспрессировался массивнее, а триптаза-позитивные тучные клетки дегранулировали менее активно, что сходится с данными, полученными в ходе исследования.

Выводы. В ходе работы были проанализированы образцы 24 пациентов с диагностированным колоректальным раком. Были установлены выраженност и локализация экспрессии десмина в каждом образце. Тучные

клетки были подсчитаны в каждом образце, а также была проанализирована их функциональная активность и взаиморасположение с экспрессируемым десмином. Триптаза-позитивные тучные клетки дегранулировали активнее в образцах со скучной экспрессией десмина. Значимых корреляций между дегрануляцией химаза-позитивных тучных клеток и экспрессией десмина найдено не было. Экспрессия десмина была значительно более выражена среди пациентов, умерших в течении одного года от момента постановки диагноза, чем в группе пациентов, проживших пять лет и более. Массивная экспрессия десмина может быть ассоциирована с худшим прогнозом для пациентов с колоректальным раком.

Необходимо продолжать изучать особенности экспрессии десмина в колоректальных карциномах, обращая особое внимание на его взаимодействие с различными представителями микроокружения опухоли.

Литература.

1. Gomes, G, Seixas MR, Azevedo S, Audi K, Jurberg AD, Mermelstein C, Costa ML., What does desmin do: A bibliometric assessment of the functions of the muscle intermediate filament / G. Gomes, MR. Seixas, S. Azevedo, K. Audi, AD. Jurberg, C. Mermelstein, ML. Costa // Experimental Biology and Medicine. – 2022. – P. 538-550. – doi: 10.1177/15353702221075035
2. Matsuda, T. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Public Health Strategies / T. Matsuda, A. Fujimoto Y. Igarashi // Digestion. – 2025. – Vol. 106, №2. – P. 91-99. – doi: 10.1159/000543921
3. Xie Z, Niu L, Zheng G, Du K, Dai S, Li R, Dan H, Duan L, Wu H, Ren G, Dou X, Feng F, Zhang J, Zheng J. Single-cell analysis unveils activation of mast cells in colorectal cancer microenvironment / Z. Xie, L. Niu, G. Zheng, K. Du, S. Dai // Cell Biosci. – 2023. – Vol. 13, №1. – P. 217. – doi: 10.1186/s13578-023-01144-x.