

УДК 616.65-006-018.2-037

## ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПРЕССИИ ГЛАДКОМЫШЕЧНОГО АКТИНА В РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.К. Гриб; В.А. Басинский, д.м.н., профессор

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*По данным иммуногистохимического и морфометрического исследования, в низкодифференцированных раках обнаружено нарушение формирования гладкомышечного каркаса сосудов, что отражает несовершенство неоангиогенеза и может являться одним из прогностических маркеров новообразования.*

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, иммуногистохимия, гладкомышечный актин

*Based on the data yielded by immunohistochemical and morphometric research it was revealed, that in low-grade cancers disturbance of the formation of vessels' smooth muscle skeleton, which reflect imperfection of neoangiogenesis and can be a prognostic marker of a neoplasm.*

**Key words:** prostate cancer, immunohistochemistry, smooth muscle actin.

В последнее десятилетие активно изучается роль стромального микроокружения новообразований различной степени дифференцировки и локализаций [6]. Проведенные исследования наглядно подтверждают значение стромы в злокачественной трансформации эпителия или прогрессировании уже имеющегося новообразования. Значительное количество работ посвящено роли стромы как индуктора опухолевого роста [1]. С другой стороны, некоторые компоненты стромы могут оказывать тормозящий эффект на опухолевый рост. Так, в ряде работ было отмечено, что рак предстательной железы развивается в анатомических зонах простаты, где количество гладкомышечных клеток значительно снижено, в других исследованиях были отмечены существенные изменения в составе стромального микроокружения рака предстательной железы по сравнению с доброкачественной гиперплазией и простатической интраэпителиальной неоплазией [2, 3, 5].

Целью исследования стало определение роли уровня экспрессии одного из важных составляющих стромы и сосудов рака предстательной железы – гладкомышечного актина – и оценка его роли в метастатическом потенциале и прогнозе новообразования. Материалом для исследования стали 47 наблюдений рака предстательной железы, выявленных после трансуретральной резекции простаты. Для выявления гладкомышечного компонента стенки сосудов и стромы использовали антитела к гладкомышечному актину (клон 1A4).

Исследовались общая площадь, занимаемая гладкомышечным актином, количество отдельных гладкомышечных волокон и средний размер гладкомышечного волокна. Для морфометрического исследования экспрессии гладкомышечного актина в стенке сосудов микропрепараты фотографировались с использованием объектива 40, выбирались сосуды, которые имели четкий поперечный

срез и диаметр 40-50 мкм. Толщина стенки измерялась в 4 взаимно перпендикулярных точках сосудистой стенки. Изучены толщина гладкомышечного составляющего стенки сосуда, его площадь и площадь просвета сосуда. Подсчет вышеуказанных параметров производили с использованием анализатора изображений WCIF ImageJ. Полученные результаты обработаны статистически с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, 2001 г.).

Окраска микропрепаратов рака предстательной железы с использованием антител к гладкомышечному актину позволила четко выявить гладкомышечную составляющую стромы и мышечную стенку сосудов микроциркуляторного русла. Нами были исследованы: общая площадь экспрессии гладкомышечного актина на единицу исследуемой площади, количество гладкомышечных волокон, толщина гладкомышечного слоя стенки сосудов, площадь экспрессии гладкомышечного актина в стенке сосуда и площадь просвета сосуда. При морфометрическом анализе уровня экспрессии гладкомышечного актина оценивались площадь, занимаемая гладкомышечным актином в строме опухоли, количество гладкомышечных волокон в единице площади, толщина гладкомышечного слоя стенки сосуда и площадь гладкомышечного актина в стенке сосуда.

При анализе влияния степени дифференцировки на показатели экспрессии гладкомышечного актина с использованием непараметрического критерия Крускала-Уоллиса выявлено, что с уменьшением дифференцировки рака предстательной железы достоверно уменьшалась площадь экспрессии гладкомышечного актина в строме (тест Крускала-Уоллиса:  $N=25,67$ ,  $p=0,00001$  увеличивалось количество гладкомышечных волокон  $N=16,72$ ,  $p=0,0001$ , уменьшалась толщина гладкомышечной составляющей стенки сосуда  $N=35,03$ ,  $p=0,00001$ ,

уменьшалась площадь экспрессии гладкомышечного актина в стенке сосуда  $N=38,74$ ,  $p=0,00001$  и увеличивалась площадь внутреннего сечения сосудов  $N=20,85$ ,  $p=0,00001$ . Использование непараметрического корреляционного анализа (корреляция Спирмена) показало такую же направленность изменений экспрессии гладкомышечного актина в строме и стенке сосудов. При анализе полученных данных выявляются обратные корреляционные связи между степенью дифференцировки опухоли по Gleason и площадью экспрессии гладкомышечного актина в строме, толщиной стенки сосуда и площадью экспрессии гладкомышечного актина в стенке сосудов. Прямые корреляционные связи наблюдаются при анализе связи суммарного Gleason и количеством гладкомышечных волокон, площадью просвета сосудов. Данные морфометрического исследования подтверждаются и при визуальной оценке микропрепаратов

Анализ параметров микроциркуляторного русла (микрососудистой плотности, суммарной площади микрососудистого русла, суммарного периметра и средней площади гладкомышечного актина) с показателями экспрессии гладкомышечного актина свидетельствовал об отсутствии статистически достоверной связи между параметрами микроциркуляторного русла и показателями экспрессии гладкомышечного актина в строме рака предстательной железы. Данный результат позволяет судить о независимой прогностической значимости экспрессии гладкомышечного актина в строме и стенках сосудов. Основываясь на этих данных, был проведен анализ влияния экспрессии гладкомышечного актина в строме и стенках сосудов, на метастатический потенциал и выживаемость больных.

Для оценки влияния приведенных выше показателей на метастатический потенциал опухоли, использовался непараметрический критерий Манна-Уитни и Вальда-Вольфовица. Выявлено уменьшение гладкомышечного актина в строме рака предстательной железы у больных с наличием метастазов ( $U=147$ ,  $p=0,009$ ). Значительное уменьшение толщины гладкомышечной составляющей стенки сосудов также приводит к увеличению вероятности метастазирования ( $U=144$ ,  $p=0,008$ ). Сходные результаты получены и при анализе влияния площади экспрессии гладкомышечного актина в стенке сосудов ( $Z=-2,45$ ,  $p=0,01$ ) и при увеличении площади просвета сосуда ( $Z=-2,03$ ,  $p=0,04$ ).

Для оценки влияния данных факторов на выживаемость, исследуемые параметры экспрессии были разделены на 2 группы: 1-я больше медианы, 2-я меньше медианы. Использовалась регрессионная модель Каплана-Майера, логранговый критерий. При использовании данной регрессионной

модели статистически достоверные показатели получены только по одному исследуемому признаку – площади просвета сосудов, увеличение которой приводило достоверно к уменьшению продолжительности жизни ( $p=0,001$ ). При анализе остальных параметров экспрессии гладкомышечного актина статистический уровень значимости был больше 0,05.

Однако при анализе крайних по выживаемости групп с использованием критерия Манна-Уитни были найдены статистически достоверные связи и по другим параметрам экспрессии гладкомышечного актина. Отмечается уменьшение гладкомышечного актина в строме рака предстательной железы у больных проживших менее года по сравнению с больными, прожившими более 5 лет  $U=18$ ,  $p=0,04$ , также имеется тенденция к уменьшению толщины гладкомышечного слоя в стенке сосудов у больных, проживших менее одного года  $U=21$ ,  $p=0,08$  по сравнению с больными с пятилетней выживаемостью и наблюдается уменьшение площади экспрессии гладкомышечного актина в стенке сосудов  $U=18$ ,  $p=0,04$ .

### Выводы

1. Экспрессия гладкомышечного актина в строме рака предстательной железы значительно варьирует в зависимости от степени дифференцировки злокачественного новообразования, что наряду с оценкой эпителиального компонента по Gleason должно учитываться в оценке прогноза опухоли. Количество гладкомышечного актина значительно больше в опухолях более высокой дифференцировки и низкого метастатического потенциала.

2. Обнаруженные в низкодифференцированных раках нарушения формирования гладкомышечного каркаса сосудов со снижением его толщины, появлением прерывистости и дефектов гладкомышечного слоя отражают несовершенство неоангиогенеза и могут являться одним из прогностических маркеров новообразования

### Литература

1. Черкасский, Л.А. Начальные стадии рака предстательной железы / Л.А. Черкасский, Н.Н. Максимова, В.Ю. Голайко // Вопросы онкологии. – 1997. – 43. – № 3. – С. 347-349.
2. Brawer, M. K. Predictors of pathologic stage in prostatic carcinoma. The role of neovascularity / M. K. Brawer M. [et al.] // Cancer (Phila.). – 1994. – Vol. 73. – P. 678 – 687.
3. Huss, W. J. Angiogenesis and prostate cancer: identification of a molecular progression switch / W.J. Huss [et al.] // Cancer Res. – 2001. – Vol. 61. – P. 2736-2743.
4. Sinha, A.A. Cathepsin B in angiogenesis of human prostate: an immunohistochemical and immunoelectron microscopic analysis / A.A. Sinha [et al.] // Anat. Rec. – 1995. – Vol. 241. – P. 353-362.
5. Tuxhorn, J.A. Reactive stroma in prostate cancer progression / J.A. Tuxhorn, G.E. Ayala, D.R. Rowley // J. Urol. – 2001. – Vol. 166. – P. 2472 – 2483.

Поступила 30.06.08