

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. навук*. – 2017. – № 1. – С. 78–82.

Поступила 09.08.2019 г.