

2. Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. – М.: Аэрограф-медиа, 2001. – 112 с.
3. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б.. Статистика в медицине и биологии: Руководство. В 2-х томах / Под редакцией Ю.М. Комарова. М. Медицина, 2000.

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ Е-КАДГЕРИНА, В-КАТЕНИНА И CD44 В КАРЦИНОМАХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Бич Т.А., Неровня А.М., Черствый Е.Д.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Изучение характера межклеточного взаимодействия, как одного из фундаментальных основ канцерогенеза, имеет важное значение в решении вопросов, касающихся биологических аспектов опухолевого роста и прогрессии злокачественных новообразований щитовидной железы (ЩЖ). Ключевую роль во взаимодействии эпителиальных клеток друг с другом, в поддержании цитоархитектоники тканей и процессах дифференцировки клеток играют Е-кадгерин и β -катенин. Утрата функции и/или экспрессии любого из элементов кадгерин/катенинового комплекса приводит к потере клеткой способности к адгезии, к нарушению нормальной структуры ткани и клеточной диссоциации, что обуславливает инвазивный рост, являющийся одним из факторов биологической агрессии опухоли. Молекула CD44 обеспечивает клеточную адгезию к макромолекулам экстрацеллюлярного матрикса, локомоторную и миграционную способности клеток, что является одним из основных моментов формирования у опухолевых клеток метастатического потенциала.

Цель исследования: определить экспрессию Е-кадгерина, β -катенина и CD44 в дифференцированных (папиллярной и медуллярной) и недифференцированной карциномах щитовидной железы во взаимосвязи с основными клинико-морфологическими признаками.

Материал и методы. Исследован архивный операционный материал 61 случая РЩЖ и 19 случаев метастазов РЩЖ в лимфатические узлы (ЛУ). В 42 случаях реклассифицированы различные варианты папиллярного РЩЖ (ПРЩЖ), в 9 – медуллярного РЩЖ (МРЩЖ) и в 10 – недифференцированного РЩЖ (НРЩЖ). Иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание выполнено с моноклональными антителами (Ат) к Е-кадгерину (ДАКО, 1:100), β -катенину (ДАКО, 1:200) и CD44 (ДАКО, 1:50). Система визуализации – EnVision (DAB+, ДАКО). Во всех случаях

использован двойной положительный и отрицательный контроль ИГХ реакции. Экспрессию изученных молекул адгезии оценивали полуколичественно с учетом распространенности и интенсивности ИГХ реакции, и последующим вычислением интегрального показателя – коэффициента экспрессии (КЭ), а также паттерна ИГХ реакции (мембранный или цитоплазматический). Анализ полученных данных ИГХ окрашивания проводился во взаимосвязи с основными клинικο-морфологическими особенностями опухоли (гистологическая форма и вариант карциномы; характер опухолевого роста – наличие капсулы опухоли или ее фрагментов, внутрижелудочковую диссеминацию, рост за пределами анатомической капсулы органа, присутствие и распространенность оксифильных и оксифилоидных клеток, в случаях НРЦЖ – фокусы роста дифференцированных карцином).

Результаты и их обсуждение. Установлена корреляционная взаимосвязь между показателями КЭ Е-кадгерина и β -катенина в случаях ПРЦЖ ($\rho=0,59$, $p<0,01$) и МРЦЖ ($\rho=0,86$, $p<0,01$), что свидетельствует об ассоциированном изменении экспрессии этих молекул при дифференцированных РЦЖ. В случаях НРЦЖ аналогичного рода взаимосвязи не обнаружено ($\rho=0,46$, $p=0,17$), что указывает на диссоциацию кадгерин/катенинового комплекса при анапластическом раке. Кроме этого, в опухолевых клетках НРЦЖ по сравнению с ПРЦЖ и МРЦЖ выявлено снижение КЭ Е-кадгерина ($p<0,01$) и β -катенина ($p<0,01$). Анапластическая карцинома характеризовалась также преобладанием цитоплазматического окрашивания Е-кадгерина и β -катенина, в отличие от доминирования мембранного типа окрашивания при дифференцированных карциномах ЦЖ ($p\leq 0,01$). Достоверное снижение КЭ Е-кадгерина было установлено и в группе папиллярных карцином с катаплазией в НРЦЖ по сравнению с группой ПРЦЖ без катаплазии ($p=0,03$). Экспрессия β -катенина в этих наблюдениях также была менее интенсивной и распространенной, статистическая значимость выявленных различий составила 94%. Снижение значений КЭ, а также изменение мембранного типа экспрессии компонентов кадгерин/катенинового комплекса на цитоплазматический по мере снижения степени дифференцировки опухолевых клеток РЦЖ вполне закономерно и отражает изменения их биологических свойств. Подобного рода закономерностей для CD44 не выявлено.

Изменение экспрессии Е-кадгерина было установлено и в различных гистологических структурах, формирующих опухолевый узел. Клетки солидного компонента характеризовались снижением КЭ по сравнению с папиллярным ($p=0,01$) и фолликулярным ($p<0,01$) компонентом. В папиллярных и фолликулярных структурах КЭ не различались ($p=0,76$). Полученные результаты указывают на гетерогенность экспрессии Е-кадгерина в клетках различных гистоструктур карциномы. Снижение уровня этой молекулы в солидном компоненте, по нашему мнению,

свидетельствует о снижении степени его биологической дифференцировки. В папиллярных карциномах с преобладающим оксифильноклеточным компонентом выявлено снижение КЭ Е-кадгерина ($p < 0,01$), CD44 ($p = 0,03$) и тенденция к снижению КЭ β -катенина ($p = 0,08$) по сравнению с остальными наблюдениями ПРЦЖ. Кроме этого, в представленной группе чаще имел место цитоплазматический паттерн ИГХ реакции с Ат к Е-кадгерину ($p = 0,04$) и CD44 ($p < 0,01$). Оксифильные клетки отличаются от фолликулярных рядом цитогенетических характеристик, с чем, по-нашему мнению, и связаны обнаруженные в них особенности экспрессии всех изученных молекул адгезии. Различия экспрессии Е-кадгерина и β -катенина установлены также в зависимости от характера опухолевого роста папиллярных карцином. В случаях инкапсулированного ПРЦЖ уровень Е-кадгерина был выше ($p = 0,03$), чем в наблюдениях с инфильтрирующим ростом. Схожая закономерность в виде тенденции ($p = 0,052$) к повышению экспрессии установлена и для β -катенина. По-нашему мнению, снижение экспрессии компонентов кадгерин/катенинового комплекса в карциномах с инфильтрирующим характером роста связано с нарушением межклеточных взаимодействий, что способствует формированию инвазивного потенциала опухолевых клеток.

Установлена достоверная корреляционная связь между частотой выявления лимфогенных метастазов и увеличением уровня экспрессии CD44 в клетках первичного опухолевого узла ЩЖ ($r = 0,34$, $p = 0,03$). Полученные результаты можно объяснить, исходя из функции молекулы CD44: увеличение ее экспрессии способствует разрушению базальных мембран и свободному перемещению опухолевых клеток в экстрацеллюлярном матриксе. Отсутствие подобных закономерностей в экспрессии Е-кадгерина и β -катенина указывает на то, что снижение стабильности адгезивных контактов не является определяющим в формировании метастатического потенциала.

В случаях дифференцированных карцином выявлены различия экспрессии Е-кадгерина в первичной опухоли ЩЖ и ее регионарных метастазах. Установлено повышение КЭ Е-кадгерина в метастатических узлах ПРЦЖ ($p = 0,03$) и МРЦЖ ($p = 0,03$) по сравнению с первичной опухолью. По-нашему мнению, это указывает на то, что межклеточные взаимодействия в метастазах ПРЦЖ и МРЦЖ выражены в большей степени, чем в первичной карциноме.

Выводы

1. Изменение паттерна и снижение уровня экспрессии компонентов кадгерин/катенинового комплекса связано со снижением степени дифференцировки рака щитовидной железы.
2. Папиллярный рак щитовидной железы характеризуется гетерогенностью экспрессии Е-кадгерина, которая зависит от цитогенеза, гистоархитектоники и характера роста карциномы.

3. Корреляция между метастазированием папиллярного рака в регионарные лимфоузлы и повышением уровня экспрессии CD44 в первичной карциноме указывает на ее принципиальную роль в приобретении раковыми клетками локомоторной способности. Регионарные метастазы папиллярного и медуллярного рака щитовидной железы характеризуются статистически значимым повышением уровня экспрессии E-кадгерина по сравнению с первичной карциномой у тех же пациентов, что свидетельствует о снижении инвазивного потенциала метастазов опухоли.

Литература

1. Lukás, Z. Adhesion molecules in biology and oncology / Z. Lukás, K. Dvofíák // Acta Vet. Brno. – 2004. – Vol. 73. – P. 93–104.
2. Engers, R. Mechanism of tumor metastasis: cell biological aspects and clinical implications / R. Engers, H.E. Gabbert // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 126. – P. 682–692.
3. Clinical significance of E-cadherin expression in thyroid neoplasms / A. Naito [et al.] // J. Surg. Oncol. – 2001. – Vol. 76. – P. 176–180.
4. Expression of the selected adhesive molecules) in papillary thyroid carcinoma / B. Nikiel [et al.] // Pol. J. Endocrinol. – 2006. – Vol. 57, № 4. – P. 326–335.
5. Бич, Т.А. Молекулы клеточной адгезии при раке щитовидной железы: иммуногистохимические аспекты экспрессии E-кадгерина, β -катенина и CD44 / Т.А. Бич, Е.Д. Черствый, А.М. Неровня // Медицинские новости. – 2008. – № 13. – С. 94–97.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕПТОСПИРОЗА

Богуцкий М.И., Прокопчик Н.И., Цыркунов В.М.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь

Лептоспироз (син.: болезнь Вейля-Васильева) – антропонозное заболевание с природной очаговостью, возбудителем которого являются около 200 патогенных для человека и животных серогрупп лептоспир [4]. На территории Республики Беларусь выделяются от больных лептоспиром серогрупп Pomona, Icterohaemorrhagiae, Grippotyphosa, Hebdomadis, Canicola, Tarassovi [1, 2]. Морфология лептоспир весьма типична. Под микроскопом в темном поле и в жидкой среде они выглядят как серебристо-белые спирали, изогнутые в виде крючка на одном или обоих