

А.В. СЕРГЕЕВ

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ДНК И РНК В ЯДРАХ СТРОМООБРАЗУЮЩИХ КЛЕТОК СЕРОЗНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

В начале третьего тысячелетия рак яичников остается одним из самых тяжелых онкологических заболеваний. Это наиболее агрессивная злокачественная опухоль женских гениталий. Смертность от него выше, чем от рака шейки матки и рака эндометрия вместе взятых [2]. В большинстве развитых стран Европы и Северной Америки отмечается неуклонный рост заболеваемости раком яичников. В России показатель заболеваемости за последние 10 лет увеличился на 8,5% [3]. 5-летняя выживаемость больных составляет 30% [4]. Поэтому в последние годы весьма актуально исследование морфометрических параметров серозного рака яичников.

Изучение состава ДНК при помощи метода проточной цитометрии в сочетании с иммуногистохимическими маркерами апоптоза в опухолевых клетках используется для прогноза овариального рака. Так, ряд ученых [5] указывают на возможность возобновления опухолевого роста с учетом количества ДНК и стадии заболевания. При изучении количества ДНК и РНК в ядрах клеток опухолей яичников приводятся в основном данные по паренхиматозному компоненту, которые указывают на снижение показателя выживаемости больных при увеличении содержания ДНК и РНК в ядрах опухолевых клеток [5]. Работ по определению этого показателя в ядрах стромообразующих клеток серозного рака яичников в доступной нам литературе не найдено.

**Цель исследования** – определение количества ДНК и РНК в ядрах стромообразующих клеток (фибробласты и фиброциты) первичных злокачественных овариальных неоплазм.

**Материалы и методы.** Был проведен цитофотометрический анализ 127 гистологических препаратов первичного рака яичника (55 случаев папиллярного варианта, 32 тубулярного и 40 солидного), окрашенных метиловым зеленым и пиронином G по Браше с помощью компьютерной программы AxioVision 3.0 (Carl Zeiss GmbH, 2000). Подсчет производился в 1000 ядрах клеток стромы опухолей в 25 произвольных полях зрения при увеличении гистологического препарата x400. Для получения более точных показателей использовались монохроматичные светофильтры (для ДНК – красный, РНК – зеленый, пропускаемая длина волны 500 нм для РНК и 650 нм для ДНК). При этом вид РНК не учитывался. Количество ДНК и РНК высчитывалось в условных единицах оптической плотности (A) по формуле:

$$A = -\lg T [1].$$

В данной формуле  $T = I/I_0$ , где  $I_0$  – измеренная интенсивность падающего на объект светового пучка (так называемое поле сравнения – свободный от среза участок, расположенный рядом с анализируемой тканью);  $I$  – интенсивность ослабленного пучка после прохождения через фотометрируемый объект. Для обработки полученных результатов использовались методы параметрической (среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значение) и непараметрической статистики (критерий Вилкоксона для оценки различия в группах).

**Результаты и обсуждение.** Показатели количества ДНК и РНК являются важными морфометрическими параметрами, позволяющими оценить уровень синтетических процессов, происходящих в ядрах исследуемых клеток. Особенно важны эти показатели при исследовании опухолевых новообразований, в частности серозного рака яичников.

При анализе полученных данных содержания нуклеиновых кислот в ядрах строомообразующих клеток злокачественных эпителиальных новообразований яичника в зависимости от гистологического варианта (табл. 1-3) отмечается тенденция увеличения показателя ДНК в ядрах фибробластов солидного варианта по сравнению с папиллярным (минимальное значение) и тубулярным вариантами (промежуточное значение).

Таблица 1

**Папиллярный вариант**

Показатель	$M \pm m^*$	$Me^*$	$Min^*$	$Max^*$
Индекс ДНК в ядрах фибробластов, у.е.	0,085±0,022	0,080	0,057	0,128
Индекс РНК в ядрах фибробластов, у.е	0,101±0,020	0,101	0,074	0,144
Индекс РНК/Индекс ДНК (фибробласты)	1,21±0,27	1,24	0,789	1,696
Индекс ДНК в ядрах фиброцитов, у.е.	0,090±0,022	0,087	0,064	0,140
Индекс РНК в ядрах фиброцитов, у.е	0,094±0,017	0,090	0,071	0,127
Индекс РНК/Индекс ДНК (фиброциты)	1,066±0,162	1,076	0,830	1,388
Продолжительность жизни (мес.)	35,2±24,016	30,5	1,0	72,0

\* $M$  – среднее значение;  $m$  – стандартное отклонение;  $Me$  – медиана;  $min$  – минимальное значение;  $max$  – максимальное значение.

Наиболее высокий показатель РНК в тубулярном варианте (папиллярный вариант – минимальное значение, солидный – промежуточное). Для показателя ДНК в ядрах фиброцитов минимальное значение в папиллярном варианте и максимальное в солидном (тубулярный – промежуточное значение). Распределение по содержанию РНК в ядрах фиброцитов аналогично распределению РНК в ядрах фибробластов.

Таблица 2

## Тубулярный вариант

Показатель	M ± m	Me	min	max
Индекс ДНК в ядрах фибробластов, у.е.	0,094±0,029	0,088	0,062	0,143
Индекс РНК в ядрах фибробластов, у.е.	0,117±0,025	0,119	0,076	0,155
Индекс РНК/Индекс ДНК (фибробласты)	1,287±0,220	1,246	1,041	1,623
Индекс ДНК в ядрах фиброцитов, у.е.	0,107±0,028	0,106	0,076	0,156
Индекс РНК в ядрах фиброцитов, у.е.	0,117±0,031	0,120	0,079	0,165
Индекс РНК/Индекс ДНК (фиброциты)	1,097±0,144	1,043	0,960	1,390
Продолжительность жизни (мес.)	19,6±14,16	10,0	1,0	73,0

Таблица 3

## Солидный вариант

Показатель	M ± m	Me	min	max
Индекс ДНК в ядрах фибробластов, у.е.	0,101±0,020	0,100	0,082	0,131
Индекс РНК в ядрах фибробластов, у.е.	0,103±0,016	0,096	0,091	0,132
Индекс РНК/Индекс ДНК (фибробласты)	1,031±0,111	1,052	0,831	1,126
Индекс ДНК в ядрах фиброцитов, у.е.	0,112±0,027	0,104±	0,087	0,153
Индекс РНК в ядрах фиброцитов, у.е.	0,100±0,018	0,096	0,081	0,133
Индекс РНК/Индекс ДНК (фиброциты)	0,916±0,140	0,900	0,703	1,110
Продолжительность жизни (мес.)	11,83±8,58	12,0	2,0	23,0

При учете количественных показателей нуклеиновых кислот и выживаемости больных отмечаются относительно высокие цифры ДНК и РНК в тубулярном (средняя продолжительность жизни пациенток 19,6 мес.) и солидном (средняя продолжительность жизни больных 8,9 мес.) вариантах. Относительно низкие данные ДНК и РНК в папиллярном варианте. Здесь же отмечается и наиболее высокая выживаемость больных – 35,2 мес. При вычислении критерия Вилкоксона для попарного сравнения полученных показателей для гистологических вариантов серозного рака яичника были получены следующие значения  $p$  (по ДНК в ядрах фибробластов – папиллярный и тубулярный варианты –  $p=0,049$ ; папиллярный и солидный –  $p=0,07$ ; по ДНК в ядрах фиброцитов – папиллярный и тубулярный варианты –  $p=0,01$ ; папиллярный и солидный –  $p=0,03$ ; тубулярный и солидный –  $p=0,07$ ). При сравнении содержа-

ния РНК в ядрах фибробластов – папиллярный и тубулярный варианты –  $p=0,02$ ; папиллярный и солидный –  $p=0,22$ ; РНК в ядрах фиброцитов – папиллярный и тубулярный варианты –  $p=0,02$ ; папиллярный и тубулярный –  $p=0,027$ .

Показатели (индекс ДНК в ядрах фибробластов, фиброцитов, индекс РНК в ядрах фибробластов и фиброцитов, а также отношение индекса РНК к индексу ДНК для фибробластов и фиброцитов) были получены также для 2 групп с различной выживаемостью больных после начала лечения (до 1 года и от 5 и более лет) без учета гистологического варианта серозного рака яичников.

Содержание нуклеиновых кислот в ядрах стромаобразующих клеток серозных овариальных неоплазм группы больных с низкой (менее 1 года) и высокой (5 лет и более) продолжительностью жизни представлено в табл. 4-5.

Таблица 4

**Продолжительность жизни больных менее 1 года**

Показатель	$M \pm m$	Me	min	max
Индекс ДНК в ядрах фибробластов, у.е.	0,094±0,030	0,083	0,057	0,143
Индекс РНК в ядрах фибробластов, у.е.	0,110±0,025	0,103	0,074	0,155
Индекс РНК/Индекс ДНК (фибробласты)	1,222±0,236	1,269	0,831	1,564
Индекс ДНК в ядрах фиброцитов, у.е.	0,111±0,032	0,113	0,064	0,156
Индекс РНК в ядрах фиброцитов, у.е.	0,110±0,031	0,073	0,081	0,165
Индекс РНК/Индекс ДНК (фиброциты)	1,009±0,184	0,989	0,703	1,264
Продолжительность жизни (мес.)	5,77±4,60	3,0	1,0	12,0

Таблица 5

**Продолжительность жизни больных 5 и более лет**

Показатель	$M \pm m$	Me	min	max
Индекс ДНК в ядрах фибробластов, у.е.	0,085±0,017	0,085	0,066	0,103
Индекс РНК в ядрах фибробластов, у.е.	0,100±0,021	0,098	0,080	0,126
Индекс РНК/Индекс ДНК (фибробласты)	1,218±0,346	1,144	0,888	1,696
Индекс ДНК в ядрах фиброцитов, у.е.	0,095±0,026	0,090	0,070	0,132
Индекс РНК в ядрах фиброцитов, у.е.	0,092±0,028	0,082	0,071	0,135
Индекс РНК/Индекс ДНК (фиброциты)	0,963±0,061	0,965	0,903	1,022
Продолжительность жизни (мес.)	63,75±10,90	66,0	50,0	73,0

При вычислении критерия Вилкоксона для попарного сравнения полученных показателей в группах с различной продолжительностью жизни больных были получены статистически значимые различия ( $p=0,043$  для показателей содержания ДНК и РНК в ядрах фибробластов,  $p=0,042$  (ДНК в ядрах фиброцитов),  $p=0,027$  (РНК в ядрах фиброцитов)).

**Заключение.** Показатели содержания ДНК и РНК в ядрах стромообразующих клеток серозных раков яичников различны в гистологических вариантах (папиллярный, тубулярный, солидный) серозного рака яичников. Для случаев с неблагоприятным прогнозом заболевания (продолжительность жизни больных после начала лечения менее 1 года) отмечается тенденция снижения показателя соотношения индексов РНК и ДНК (за счет увеличения количества ДНК в ядрах фибробластов и фиброцитов, что свидетельствует о возможном увеличении синтетических процессов в ядрах этих клеток) и, наоборот, повышения значения ДНК и РНК. Для группы пациенток с благоприятным прогнозом заболевания (продолжительность жизни 5 и более лет) отмечается увеличение соотношения индекса РНК и ДНК, а также снижение показателей ДНК и РНК в ядрах фибробластов и фиброцитов.

#### Литература

1. *Автандилов Г.Г.* Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина, 2002. 240 с.
2. *Малек А.В., Бахидзе Е.В.* Поиск генов-мишеней для диагностики и терапии рака яичников // Вопросы онкологии. 2005. № 2. С. 182-186.
3. *Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф.* Диагностика и лечение опухолей яичников: пособие для врачей. СПб., 2001. 344 с.
4. *Фредериксон Х.* Рак яичников. Цит. по: Вуд М.Э., Банн П.А. Секреты гематологии и онкологии. М.: Бином, 1997. С. 409-412.
5. *Valverde J.J, Martin M., Garcia-Asenjo J.A. et al.* Prognostic value of DNA quantification in early epithelial ovarian carcinoma // *Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 97 (3). P. 409-416.

---

**СЕРГЕЕВ АЛЕКСАНДР ВЛАДИСЛАВОВИЧ** родился в 1970 г. Окончил Чувашский государственный университет. Заведующий отделением ГУЗ «Республиканское патологоанатомическое бюро» Минздравсоцразвития Чувашской Республики. Основное направление научных исследований – морфологическая диагностика онкологических заболеваний. Автор 13 научных публикаций.

---