

## НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

**Т. Павлова**, доктор медицинских наук, профессор,  
**М. Чаплыгина**,  
**И. Павлов**, кандидат медицинских наук,  
**Д. Бессмертный**, кандидат медицинских наук,  
**В. Марковская**, кандидат биологических наук  
Белгородский государственный национальный  
исследовательский университет  
**E-mail:** pavlova@bsu.edu.ru

*Представлены результаты изучения крови и тканей опухоли предстательной железы с помощью растровой электронной микроскопии и элементного анализа у пациентов пожилого возраста. Показано, что сканирующая микроскопия может служить дополнительным тестом для диагностики рака предстательной железы.*

**Ключевые слова:** пожилой возраст, рак предстательной железы, эритроциты, сканирующая электронная микроскопия.

Изучение морфогенеза и патогенеза онкологической патологии с целью улучшения диагностики и поиска новых методов исследования по-прежнему является актуальным в связи с продолжающимся ростом числа больных, в частности пожилого возраста [1–4]. В связи со старением возрастает патология репродуктивных органов. И здесь у мужчин ведущее значение принадлежит раку предстательной железы (РПЖ), который является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных заболеваний [5–7]. Проблема РПЖ приобрела особую актуальность вследствие неуклонного роста показателей заболеваемости и смертности, а также из-за сложностей ранней диагностики. По данным Международного агентства по изучению рака, злокачественными опухолями предстательной железы (ПЖ) в мире ежегодно заболевают >0,5 млн мужчин. В структуре онкологической заболеваемости мужчин в России на РПЖ приходится 7–8%.

По темпам прироста РПЖ занимает 1-е место в мире. В нашей стране средний годовой темп прироста составляет 6,59%. Патогенез и морфогенез данной опухоли до конца не изучены [1, 8–10].

Целью нашего исследования было изучение морфофункциональных аспектов развития РПЖ с помощью инновационных методов.

Исследование выполнено на базе Белгородского областного онкологического диспансера. В нем участвовали 3400 больных РПЖ, находившихся на лечении в 1999–2013 гг. Основным направлением было изучение крови и тканей опухоли ПЖ с помощью растровой электронной микроскопии с элементным анализом.

После взятия крови готовили образцы крови и проводили сканирование клеток. Образец готовили из суспензии нативных эритроцитов, предварительно отмытых от плазмы, путем нанесения капли на предметный столик. Такой способ позволяет сократить время исследования и получать сканы

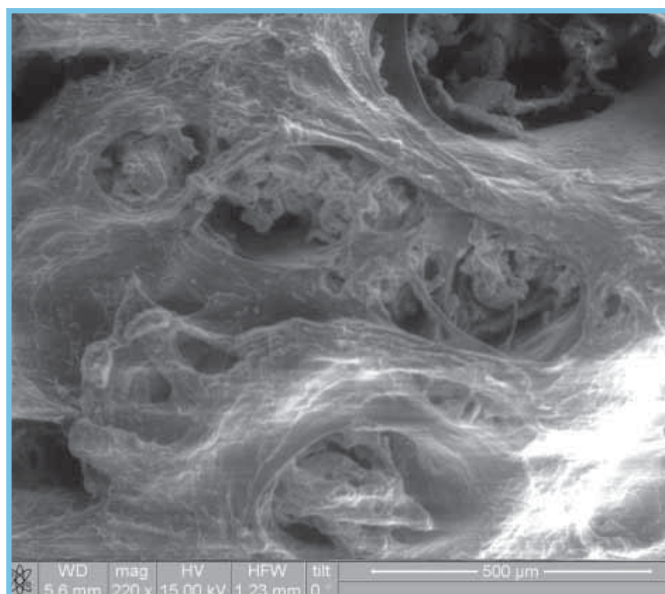
клеток с высоким разрешением, сохраняя их жизнеспособность, нативные размеры и форму. Затем их просматривали в растровых микроскопах FEI Quanta 200 3D, а также FEI Quanta 600 FEG (НТ-МДТ, Россия). Кроме этого, были выбраны образцы опухоли ПЖ, которые изучали без фиксации материала.

Элементный анализ проводили с использованием детектора для регистрации спектров характеристического рентгеновского излучения фирмы EPRAX, детекторы были интегрированы с растровым электронным микроскопом Quanta 600 FEG. Микроэлементный анализ был основан на возникновении непрерывного флуоресцентного излучения при бомбардировке исследуемых образцов пучком первичных рентгеновских лучей. Абсолютная чувствительность метода составила  $10^{-13}$ – $10^{-15}$  г.

Больные были в возрасте от 41 года до 82 лет (средний возраст –  $68,0 \pm 0,5$  года), причем 78% составили пациенты старше 61 года. У 65% больных на момент постановки диагноза установлена III и IV стадия заболевания.

Заболеваемость РПЖ за 5 лет возросла более чем в 2 раза, а показатель онкологической заболеваемости в целом (на 100 тыс. населения) за 10 лет увеличился в 1,5 раза; смертность повысилась в 2,5 раза. Показатели 5-летней выживаемости и 1-годовой летальности достоверно не изменились. Улучшились показатели у больных с запущенными формами РПЖ.

При изучении ткани ПЖ с помощью сканирующей микроскопии при малом увеличении были видны преимущественно фиброзная ткань при небольших узлах или узел с размытыми границами. При большем увеличении (более чем в 200 раз) наблюдались небольшие скопления – из 5–10 полиморфных клеток с плотными контактами между собой, что плохо дифференцировалось при световой микроскопии. Отметим, что в случаях прогрессирования опухоли их наблюдалось больше. Помимо этого, опухолевые клетки выявлены на мембране деформированных желез. Они об-



Ткань ПЖ с наличием в фиброзно-мышечной строме желез с измененной формой. Отмечается пролиферация эпителиоцитов с формированием папиллярных структур, выступающих в просвет фолликула. Наблюдается скопление опухолевых клеток. Растровая электронная микроскопия.  $\times 220$

разовывали ветвистые структуры, сформированные атипичными полиморфными клетками разной формы и величины, часто со слабыми связями между ними, что особенно характерно для случаев с прогрессированием опухоли. Выявлена неплотная связь между опухолевыми клетками, что способствует образованию опухолевого эмбола (см. рисунок). Следует отметить, что нахождение клона клеток на эндотелии сосуда чаще наблюдалось при дальнейшем прогрессировании процесса после операции. Причем чем меньше размер клеток и их количество в клоне, тем теснее они были связаны между собой за счет клеточных контактов. Четко прослеживалось прорастание капсулы органа, что способствовало росту опухоли.

При опухолевом росте особое место занимает биохимический атипизм, который проявляется метаболическими изменениями в опухолевой ткани. Нами изучено распределение (%) макро- и микроэлементов в ткани ПЖ при карциноме у больных с клинически прогрессирующим заболеванием (табл. 1) и без прогрессии (табл. 2).

Все перестройки метаболизма в опухоли направлены на обеспечение ее роста и приспособление к относительному дефициту кислорода, возникающему при быстром росте неоплазмы. При этом автономность роста носит относительный характер, так как опухолевая ткань постоянно получает от организма различные питательные вещества, в том числе и кислород. С помощью точечного анализа нами показано, что содержание кислорода при опухолевом росте различно в разных участках ткани ПЖ (см. табл. 1).

Как видно из табл. 1, при изучении содержания макро- и микроэлементов в ткани ПЖ у больных с прогрессирующей карциномой и в ткани без опухолевых клеток прослеживалось достоверное различие в распределении кислорода. Если неинвазивная опухоль была представлена опухолевым клоном с ограниченным числом клеток, питающимся за счет диффузии питательных веществ из тканевой жидкости и не имеющим сосудов, содержание кислорода доходило до 35,97±2,05%; при массивном их скоплении – до 44,46±1,52%, а в участках с фиброзно-мышечной стромой – до 23,85±1,41%. Прослеживалось достоверное увеличение содержания натрия и магния (причем в большей

степени – при скоплении единичных клеток, где происходит наиболее интенсивный рост опухоли), а также фосфора; выявлено наличие железа.

Как показано в табл. 2, при изучении распределения макро- и микроэлементов в ткани ПЖ при карциноме у больных без прогрессирования болезни прослеживались достоверные различия между содержанием кислорода в тканях в участках с фиброзно-мышечной стромой без опухолевых клеток (25,85±1,32%), со скоплением единичных опухолевых клеток (30,95±2,05%) и при массивном их скоплении (35,16±1,52%). Прослеживалось также достоверное увеличение содержания натрия и магния (оно в большей степени возрастало в скоплениях единичных клеток, где происходит наиболее интенсивный рост опухоли), магния; выявлено наличие железа. При сопоставлении и распределении макро- и микроэлементов в ткани ПЖ при карциноме у больных с

Таблица 1  
Содержание макро- и микроэлементов в ткани ПЖ при карциноме у больных с прогрессирующим заболеванием (M±m), %

Макро- и микроэлементы	Участки с фиброзно-мышечной стромой	Клон до 10 опухолевых клеток	Наличие >10 опухолевых клеток
C	65,71±2,25	33,66±2,02*	31,69±2,02*
N	5,21±1,02	5,23±0,65	5,44±0,21
O	23,85±1,41	35,97±2,05*	44,46±1,52*
Na	0,05±0,02	4,40±0,05*	3,33±0,06*
Mg	0,17±0,01	12,13±0,03*	3,27±0,06*
P	0,38±0,05	3,82±0,42*	3,49±1,21*
S	0,63±0,07	0,28±0,04	0,32±0,03
K	0,14±0,01	0,21±0,06	0,20±0,03
Ca	0,76±0,05	0,30±0,04*	1,57±2,03*
Fe	0	0,80±0,03*	1,73±0,50*
Si	3,00±1,02	2,50±0,04	4,50±1,04

Примечание. \* – p<0,05 (здесь и в табл. 2).

Таблица 2  
Содержание макро- и микроэлементов в ткани ПЖ при карциноме у больных без прогрессирования заболевания (M±m), %

Макро- и микроэлементы	Участки с фиброзно-мышечной стромой	Клон до 10 опухолевых клеток	Наличие >10 опухолевых клеток
C	63,81±2,34	50,66±2,42*	42,79±3,28*
N	5,11±1,23	5,23±1,60	6,74±1,24
O	25,85±1,32	30,95±2,05*	35,16±1,52*
Na	0,07±0,01	2,42±0,05*	1,34±0,05*
Mg	0,15±0,01	2,13±0,04*	1,26±0,04*
P	0,39±0,05	2,81±0,32*	2,49±1,21*
S	0,62±0,06	0,29±0,04	0,32±0,02
K	0,14±0,01	0,21±0,06	0,20±0,03
Ca	0,75±0,05	0,30±0,04*	1,47±0,03*
Fe	0	0,80±0,03*	1,63±0,40*
Si	3,10±1,03	3,50±0,04	6,60±1,04*

ростом опухоли и без такового достоверно возрастали различия в сторону увеличения содержания кислорода, натрия, магния, фосфора.

С помощью электронной растровой микроскопии и последующим использованием метода математической статистики аналитически исследовано распределение эритроцитов по размеру (предварительно было показано, что распределение эритроцитов по размеру несет в себе информацию о состоянии онкологических больных, в частности с РПЖ).

Показано, что сканирующая микроскопия может служить дополнительным тестом для диагностики РПЖ, что актуально в гериатрии. Причем исследование может быть проведено без предварительной длительной обработки образцов, что целесообразно для срочной диагностики и способствует достоверности результатов. С помощью предложенных методов показана возможность ранней диагностики с наличием отдельных опухолевых клеток. Получены данные, уточняющие вопросы опухолевого роста. Помимо этого, показано прогностическое содержание натрия (8,97%) и магния (9,37%) при опухолевом росте, а также получена информация о распределении эритроцитов по размеру при онкоурологической патологии, что также является потенциальным диагностическим показателем.

---

## Литература

1. Франк Г.А. Морфология рака предстательной железы // *Практ. онкол.* – 2008; 9 (2): 65–70.
2. Петрова С.В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. 4-е изд., доп. и перераб. Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина / Казань, 2013; 624 с.
3. Агеенко, И.Г. Новая диагностика рака: теория, диагностика, лечение, реабилитация / М.: Медицина XXI, 2004; 408с.
4. Башук В.В., Павлова Т.В., Бессмертный Д.В. и др. Инновационные методы исследования возрастной патологии // *Фундаментальн. исслед.* – 2012; 1: 14–7.
5. Бессмертный Д.В., Павлова Т.В. Оценка качества жизни больных раком предстательной железы // *Научные ведомости БелГУ.* – 2009; 12 (67): 68–70.
6. Павлова Т.В., Бессмертный Д.В., Комисов А.А. и др. Рак предстательной железы в структуре возрастной патологии // *Фундаментальн. исслед.* – 2012; 1: 81–4.
7. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: Рук-во для врачей / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 976 с.
8. Башук В.В., Ильницкий А.Н., Сovenko Г.Н. и др. К вопросу о медико-социальных аспектах геронтологической помощи при социально значимой патологии пожилого возраста // *Фундаментальн. исслед.* – 2011; 3: 43–8.
9. Павлова Т.В., Бессмертный Д.В., Павлов И.А. Современные аспекты лечения и оценка качества жизни пожилых больных раком предстательной железы // *Научные ведомости БелГУ.* – 2010; 22 (93): 67–70.
10. Чиссов В.И. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой / М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012; 240 с.

---

## NOVELTY IN THE DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER IN THE ELDERLY PATIENTS

*Professor I. Pavlova, MD; M. Chaplygina; I. Pavlov, Candidate of Medical Sciences; D. Bessmertnyi, Candidate of Medical Sciences; V. Markovskaya, Candidate of Biological Sciences  
Belgorod State National Research University*

*The paper presents the results of examining blood and prostate tumor tissues by scanning electron microscopy and elemental analysis in elderly patients. It is shown that scanning microscopy may serve as an additional test to diagnose prostate cancer.*

**Key words:** elderly age, prostate cancer, red blood cells, scanning electron microscopy.