

УДК616.65:616.43-018.72/.73-001.18

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ КЛЕТОЧНОГО ОБНОВЛЕНИЯ И ЭНДОКРИННЫХ КЛЕТОК ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*В.М. Попков¹, О.И. Братчиков², Б.И. Блюмберг¹*¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, (410012 г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112),² Курский государственный медицинский университет (305401 г. Курск, ул. К. Маркса, 3)*Ключевые слова: предстательная железа, доброкачественная гиперплазия, рак, иммуногистохимия.*

На основании клинико-морфологического исследования 144 случаев установлено, что развитие рака предстательной железы сопровождается повышением площади экспрессии маркера Ki-67, белков bcl-2 и p53, снижением в предстательной железе количества клеток, продуцирующих мелатонин, и повышением площади экспрессии клеток, продуцирующих эндотелин-1. Доброкачественная гиперплазия и высокодифференцированный рак предстательной железы ассоциированы с гиперэкспрессией рецепторов андрогенов, для рака предстательной железы средней и низкой дифференцировки характерно снижение численности этих рецепторов. Дисбаланс эндокринных клеток, продуцирующих мелатонин и эндотелин-1 в простате, может служить андрогеннезависимым фактором регуляции опухолевой прогрессии. Иммуногистохимическое исследование показателей Ki-67, bcl-2 и p53 в комплексе с анализом клеток, продуцирующих мелатонин и эндотелин-1, может быть использовано в ранней диагностике рака предстательной железы.

Болезни предстательной железы – хронический простатит, доброкачественная гиперплазия и рак – представляют собой не только медицинскую, но и социальную проблему. В нашей стране сравнительно низка эффективность ранней диагностики рака предстательной железы (РПЖ). Практически у 70% пациентов опухоль впервые диагностируется на 3–4-й стадии [2]. Совершенно очевидно, что заболеваемость РПЖ намного выше данных статистических отчетов, в основном за счет невыявленного локализованного рака [5]. Поздняя диагностика аденокарциномы простаты неминуемо приводит к сохраняющейся на протяжении длительного времени высокой смертности: в 1995 г. летальность от РПЖ в течение года после установления диагноза составляла 31,0%, в 2004 г. – 21,2%, что свидетельствует о сохранении низкой частоты верификации РПЖ на начальных (курабельных) стадиях [8].

Сочетание доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и РПЖ встречается у 10–20% пациентов, что затрудняет диагностику раннего рака [2]. Сходная клиническая картина различных заболеваний предстательной железы также затрудняет диагностику злокачественного процесса. Указанные обстоятельства определяют необходимость разработки и внедрения новых критериев ранней диагностики РПЖ.

В то же время достаточная эффективность малоинвазивных методов лечения на ранних стадиях заболевания оправдывает растущий интерес к проблеме скрининга РПЖ [1]. Многочисленными исследованиями

подтверждено, что применение программ скрининга, включающих в себя пальцевое ректальное исследование, трансректальное ультразвуковое исследование простаты и определение уровня простатического специфического антигена (ПСА) привело к уменьшению диагностических ошибок, снижению показателей смертности от заболеваний предстательной железы [3, 7]. Необходимо отметить, что ПСА является органоспецифичным, а не болезнеспецифичным белком, и повышение его уровня регистрируется при ДГПЖ, хроническом простатите, ишемии и инфаркте простаты, а также после массажа, инвазивных исследований и оперативных вмешательств на органе [3, 4].

Предложен ряд биомаркеров РПЖ, среди которых выделяют неспецифические показатели, свойственные большинству злокачественных опухолей (повышенная экспрессия Е-кадгерина, металлопротеиназ, маркеров p53 и p63, повышенная активность теломеразы, экспрессия гена DD3/PCa3 в моче) [9, 10]. Используются и специфические маркеры, свойственные ткани органа, но не имеющие доказанного прогностического значения (повышение активности дипептидилпептидазы IV в ткани простаты и др.), а также специфические опухолевые маркеры, участвующие в онкогенезе при РПЖ (повышение экспрессии тимозина β -15) [1, 9, 10]. Возможно, применение в клинической практике перечисленных выше новых биологических маркеров улучшит эффективность диагностики РПЖ, но в настоящее время эти показатели не нашли широкого применения в рутинном диагностическом процессе.

Патоморфогенез гиперпластических процессов в предстательной железе изучен недостаточно. Очевидно, большое значение в этом процессе принадлежит нарушениям пролиферации и апоптоза. Онкогенная трансформация клетки часто сопровождается мутацией в гене p53 и превращением его из индуктора в ингибитор апоптоза [15]. Существует множество других факторов, регулирующих апоптоз. К ним относят семейство белков bcl-2, включающее более двух десятков протеинов (bcl-2, mcl-1, BAX и др.) [9]. Их значимость для прогноза находится на этапе изучения и накопления фактического клинического материала.

В последние годы появились новые данные о роли эндокринных механизмов в генезе заболеваний предстательной железы. Показана корреляция ряда маркеров эндокринной дифференцировки в сыворотке крови с опухолевым ростом и наличием отдаленных метастазов при РПЖ [6].

Целью работы явилось повышение качества диагностики РПЖ на основании анализа экспрессии маркеров пролиферации, апоптоза эпителиальных клеток и нейроэндокринных клеток предстательной железы.

Материал и методы. Обследованы 30 пациентов с ДГПЖ, 34 – с выявленной при биопсии простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН) высокой степени и 80 пациентов с РПЖ. Большинство обследованных (54,4%) были в возрасте от 60 до 70 лет. Доля лиц моложе 60 лет составила 28,1%, старше 70 лет – 17,5%.

Критериями включения в исследование служили наличие клинически, инструментально и лабораторно подтвержденных диагнозов ДГПЖ или РПЖ; информированное согласие пациента. Критерии исключения: тяжелая патология внутренних органов с функциональной недостаточностью, опухоли другой локализации, отказ больного.

Проводились анализ жалоб, определение общего уровня ПСА сыворотки крови, пальцевое ректальное и трансректальное ультразвуковое исследование простаты и семенных пузырьков с определением объема остаточной мочи, выполнялись магнитно-резонансная томография таза и отдельных органов, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Морфологическая верификация заболеваний простаты проведена при помощи полифокальной биопсии под контролем ультразвука. Показаниями к биопсии были уровень ПСА сыворотки крови выше 4 нг/мл, подозрение на рак при пальцевом ректальном или ультразвуковом исследовании. Биопсия простаты выполнялась из 10–16 точек (в среднем из 12 точек) и прицельно из участков, подозрительных на рак.

Группу сравнения составили 30 больных ДГПЖ с нормальным уровнем общего ПСА сыворотки крови, отрицательными данными пальцевого ректального и ультразвукового исследования простаты, которым в связи с неудовлетворительным мочеиспусканием была выполнена трансуретральная резекция железы, а при гистологическом анализе резецированных фрагментов выявлены ПИН низкой степени и/или фиброзно-железисто-мышечная гиперплазия.

Контролем для морфологического исследования послужили простаты от 12 погибших в дорожно-транспортных происшествиях мужчин 43–60 лет, которые не имели заболеваний мочеполовых органов.

Морфологические и иммуногистохимические исследования биоптатов предстательной железы проводили в отделе патоморфологии НИИ акушерства и гинекологии им Д.А. Отта РАМН (г. Санкт-Петербург) при консультировании зав. отделом, заслуженным деятелем науки РФ, д-ром мед. наук, профессором И.М. Кветным. Для гистологических исследований применяли окраску гематоксилином и эозином. При ДГПЖ морфологически определяли ее форму (железистая, фиброзно-мышечная или смешанная) и наличие ПИН различной степени. При РПЖ анализировали степень дифференцировки по шкале Глисона.

Иммуногистохимический метод использовали для оценки пролиферативной активности клеток предстательной железы по экспрессии белка Ki-67 (1:100, Dako); для определения экспрессии антиапоптозного фактора bcl-2 (1:50, Dako), для анализа показателя апоптоза – белка p53 (1:50, Dako), для идентификации рецепторов андрогенов (1:50, Dako) и эндокринных клеток предстательной железы, иммунопозитивных к мелатонину (1:100, CIDtech Res. Comp), эндотелину-1 (1:200, Sigma). Морфометрическое исследование проводили с помощью программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.0» («ВидеоТест», Россия). Определяли относительную площадь и плотность экспрессии указанных выше маркеров.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью пакета программ Statistica с использованием критериев достоверности Стьюдента и Манна–Уитни. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

Результаты исследования. На основании клинико-инструментальных и лабораторных данных локализованный РПЖ диагностирован у 63 (78,8%), экстракапсулярное распространение опухоли – у 17 (21,2%) пациентов. В 16 случаях (20%) клинических признаков РПЖ выявлено не было, болезнь диагностирована только при морфологическом исследовании (T1b – 3,7%, T1c – 16,3%). У 15 больных (18,8%) имело место опухолевое поражение одной доли предстательной железы (T2a – 6,3%, T2b – 12,5%), у 32 (40%) – поражение обеих долей без распространения опухоли за пределы капсулы органа, в 17 случаях (21,2%) наблюдалось экстракапсулярное распространение опухоли (T3a–T3b).

Частота встречаемости клинических симптомов в группах пациентов с ДГПЖ и РПЖ была практически одинаковой. Они проявлялись обструктивным мочеиспусканием (92,2 и 88,8% случаев соответственно). Нередко болезнь манифестировала острой задержкой мочи и дизурией (поллакиурия, странгурия, недержание) – 79,7 и 72,5% случаев соответственно. В группе лиц с РПЖ при пальцевом ректальном исследовании предстательной железы патологические признаки отсутствовали у 31 пациента (38,8%).

По данным ультразвукового исследования, объем предстательной железы был в пределах 30–95 см³, опухолевые очаги визуализировали у 60 человек (75%), у 20 пациентов (25%) опухолевое поражение при сонографии выявлено не было. Представленные данные подтверждают актуальность дальнейшей разработки маркеров ранней диагностики РПЖ.

По результатам морфологического исследования во всех случаях РПЖ верифицирована аденокарцинома. При дифференцировке опухоли по шкале Глисона распределение пациентов было следующим: высокодифференцированные опухоли (2–4 балла) – 13 (16,2%), опухоли средней степени дифференцировки (5–6 баллов) – 52 (65%), низкодифференцированные

Таблица 1

Показатели обновления эпителиальных клеток у пациентов с ДГПЖ и РПЖ

Группа		Маркер								
		Ki-67			p53			bcl-2		
		площадь экс- прессии, %	частота выявления		площадь экс- прессии, %	частота выявления		площадь экс- прессии, %	частота выявления	
			абс.	%		абс.	%		абс.	%
Контроль (n=12)		1,32±0,23	2	16,7	0	0	0,0	2,93±0,22	2	6,7
ДГПЖ (n=30)		4,57±0,38 ¹	7	23,3	0	0	0,0	7,45±0,29 ¹	8	26,7
ДГПЖ и ПИН высокой степени (n=34)		6,74±0,45 ^{1, 2}	10	29,4	0	0	0,0	13,72±0,69 ^{1, 2}	11	32,3
РПЖ	Индекс Глиссона 2–4 балла (n=13)	19,52±0,88 ^{1, 3}	11	84,6 ^{1, 3}	15,85±1,14	7	53,8	29,60±1,85 ^{1, 3}	7	53,8 ^{1, 3}
	Индекс Глиссона 5–6 баллов (n=52)	26,38±0,72 ^{1, 3, 4}	49	94,2 ^{1, 3}	24,90±1,22 ⁴	31	59,6	33,74±1,73 ^{1, 3}	29	55,8 ^{1, 3}
	Индекс Глиссона 7–10 баллов (n=15)	39,23±1,12 ^{1, 3, 5}	15	100,0 ^{1, 3}	33,59±1,45 ⁵	11	73,3 ⁴	30,37±1,26 ^{1, 3}	10	66,7 ^{1, 3}

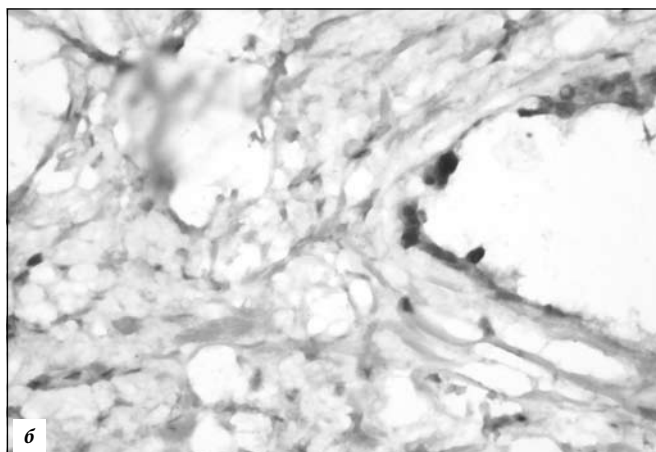
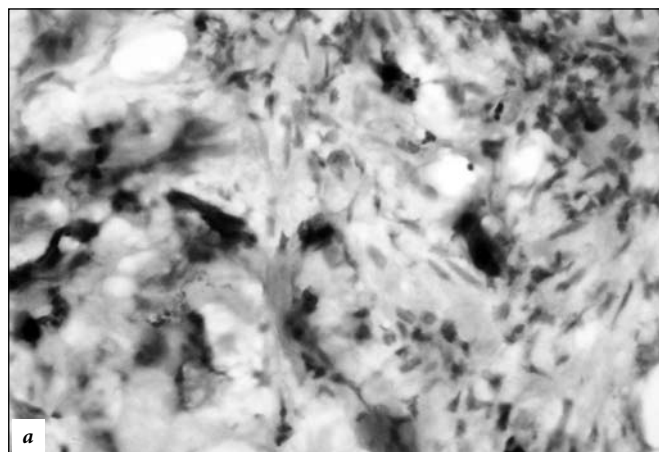
¹ Разница с контролем статистически значима.² Разница с группой «ДГПЖ» статистически значима.³ Разница с группами «ДГПЖ» и «ДГПЖ и ПИН» статистически значима.⁴ Разница с группой «высокодифференцированный РПЖ» (индекс 2–4 балла) статистически значима.⁵ Разница с группой «умеренно-дифференцированный РПЖ» (индекс 5–6 баллов) статистически значима.

Рис. Маркер пролиферации эпителиоцитов Ki-67 в биоптатах простаты:

а – повышенная экспрессия в низкодифференцированном РПЖ; б – незначительная экспрессия в ДГПЖ; иммуногистохимия, ×40.

опухоли (7–10 баллов) – 15 (18,8%). Средняя доля позитивных биоптатов составила $48,8 \pm 3,2\%$ (с колебаниями от 6,2 до 100%).

При анализе пролиферативной активности эпителиальных клеток простаты у пациентов с ДГПЖ и ДГПЖ с ПИН высокой степени отмечено повышение относительной площади экспрессии и частоты встречаемости маркера Ki-67 и белка bcl-2 (табл. 1). Наиболее значительные изменения пролиферативной активности эпителиальных клеток наблюдали у пациентов с РПЖ, когда диагностировано повышение относительной площади экспрессии маркера Ki-67, белка bcl-2 и гена p53 (рис.).

В ходе исследования установлено, что экспрессия Ki-67 при РПЖ коррелировала с увеличением индекса Глисона и распространенностью опухолевого процесса ($r=0,622$ при $p<0,05$). Пролиферативная активность по совокупности анализируемых показателей нарастала при экстракапсулярном распространении опухоли. Наиболее высокие значения здесь выявлены в низкодифференцированных аденокарциномах.

Антиген Ki-67 экспрессируется во всех фазах митотического цикла (G_1 , S, G_2 и M) кроме фазы покоя

(G_0), что позволяет использовать его в качестве оптимального маркера пролиферации [1]. Белок bcl-2 – наиболее изученный ингибитор апоптоза, находящийся на цитоплазматической стороне наружной митохондриальной мембраны, на эндоплазматическом ретикулуме и ядерной мембране эпителиоцитов. Онкопротеин bcl-2 подавляет апоптоз через блокаду кальциевых каналов клеточных мембран [12]. Корреляционных связей между выраженностью экспрессии bcl-2, степени дифференцировки и распространенности опухоли, по нашим данным, не установлено.

p53 является ядерным белком, который регулирует клеточный цикл, апоптоз, контролируя целостность генома. В норме ген p53 «дикого типа» может положительно регулировать ген BAX и ингибировать экспрессию онкопротеина bcl-2, тонко корректируя отношения стимуляторов и ингибиторов апоптоза. Мутация гена p53, наблюдающаяся при многих типах злокачественных опухолей, приводит к нарушению правильного баланса между активаторами и супрессорами апоптоза в сторону последних, что в основном диагностируется по гиперэкспрессии bcl-2 [15]. По нашим данным, экспрессия мутантного белка p53 нарастала по мере

Таблица 2

Экспрессия рецепторов андрогенов, клеток, иммунопозитивных к мелатонину и эндотелину-1, у пациентов с ДГПЖ и РПЖ

Группа		Площадь экспрессии, %		
		Рецепторы андрогенов	Мелатонинпозитивные клетки	Эндотелин-1-позитивные клетки
Контроль (n=12)		68,35±1,73	2,35±0,21	1,46±0,33
ДГПЖ (n=30)		82,15±2,70 ¹	6,42±0,44 ¹	2,58±0,32 ¹
ДГПЖ и ПИН высокой степени (n=34)		76,54±2,18 ¹	7,12±0,57 ¹	3,94±0,45 ^{1, 2}
РПЖ	Индекс Глиссона 2–4 балла (n=13)	75,30±1,35 ¹	1,57±0,18 ^{1, 3}	5,39±0,40 ^{1, 3}
	Индекс Глиссона 5–6 баллов (n=52)	42,90±2,32 ^{1, 3, 4}	1,24±0,15 ^{1, 3}	5,68±0,52 ^{1, 3}
	Индекс Глиссона 7–10 баллов (n=15)	45,29±2,44 ^{1, 3, 4}	0,75±0,11 ^{1, 3, 5}	6,88±0,33 ^{1, 3, 4}

¹ Разница с контролем статистически значима.

² Разница с группой «ДГПЖ» статистически значима.

³ Разница с группами «ДГПЖ» и «ДГПЖ и ПИН» статистически значима.

⁴ Разница с группой «высокодифференцированный РПЖ» (индекс 2–4 балла) статистически значима.

⁵ Разница с группой «умеренно-дифференцированный РПЖ» (индекс 5–6 баллов) статистически значима.

снижения степени дифференцировки опухоли и коррелировала со стадией РПЖ ($r=0,612$).

Увеличение площади экспрессии p53 обнаружено только при РПЖ. На основании этих данных можно заключить, что отсутствие экспрессии этого белка в биоптате или резецированной опухоли предстательной железы может указывать на доброкачественный характер поражения органа.

Эпителиальные клетки предстательной железы экспрессируют рецепторы андрогенов и считаются андрогензависимыми элементами. Андрогены регулируют нормальное развитие, рост и функцию предстательной железы. Признана также ключевая роль андрогенов и в процессе регуляции опухолевого роста органа [14].

Согласно результатам иммуногистохимического исследования, ДГПЖ как с ПИН, так и без таковой характеризовалась достоверным повышением экспрессии рецепторов андрогенов. При РПЖ их экспрессия зависела от степени дифференцировки опухоли: высокая при высокодифференцированном РПЖ и сниженная при умеренной и низкой дифференцировке опухоли (табл. 2).

Механизмы пролиферации клеток РПЖ, минующие андрогеновый сигнальный каскад, включают в себя усиление экспрессии белков-регуляторов апоптоза, ингибирование генов-супрессоров клеточного цикла под действием гормонов и медиаторов, продуцируемых эндокринными клетками простаты. В ходе наших исследований установлено, что ДГПЖ и ДГПЖ с ПИН характеризовались статистически значимым повышением числа клеток, иммунопозитивных к мелатонину и эндотелину-1. РПЖ ассоциирован с увеличением численности клеток, иммунопозитивных к эндотелину-1 на фоне снижения площади экспрессии мелатонин-иммунопозитивных эндокринных клеток. Указанные изменения достоверно более значимы при низкодифференцированном РПЖ.

При РПЖ также отмечена статистически значимая обратная связь между количественной плотностью клеток, иммунопозитивных к мелатонину, и распространенностью опухолевого процесса по Т-категории

($r=-0,696$), а также наличием метастазов в лимфатических узлах ($r=-0,608$). Мелатонин является классическим регулятором биоритмов, обладает антипролиферативной и антиоксидантной активностью и, благодаря этим свойствам, ингибирует рост и деление клеток многих опухолей, то есть является эндогенным цитостатиком [6]. Можно предположить, что на фоне снижения количественной плотности клеток простаты, продуцирующих мелатонин, формируются условия, способствующие росту опухоли и ее метастазированию.

Эндотелин-1 рассматривают в настоящее время как мощный апоптозсупрессирующий фактор, который может также выступать как паракринный фактор роста для эпителиальных клеток и стимулировать ангиогенез в опухолях [13]. Опубликованы данные о том, что при прогрессировании и метастазировании колоректального рака, рака молочной железы и рака легкого наблюдается повышение содержания данного гормона в опухолевой ткани и в периферической крови [11, 13]. В нашем исследовании выявлена прямая зависимость между экспрессией клеток, иммунопозитивных к эндотелину-1, размерами опухоли ($r=0,672$) и гиперэкспрессией маркера пролиферации Ki-67 ($r=0,638$).

Обсуждение полученных данных. Проведенные исследования показали, что в формировании ДГПЖ с ПИН высокой степени и РПЖ имеет значение повышение активности пролиферативных процессов и антиапоптозных влияний, что во многом согласуется с результатами, полученными другими авторами [10].

Экспрессия маркеров Ki-67 и p53 коррелирует со степенью дифференцировки и распространенностью РПЖ. Повышение экспрессии p53 имеет высокую специфичность в диагностике РПЖ, обнаруживаясь только при злокачественном поражении простаты в отличие от ДГПЖ, но чувствительность этого теста составляет 53,8–73,3%. Это определяет необходимость проведение комплексного анализа маркеров пролиферативной активности Ki-67 и факторов апоптоза bcl-2 и p53 в сопоставлении с другими маркерами опухолевой прогрессии.

Установлено, что развитие РПЖ сопровождается снижением числа клеток, продуцирующих мелатонин,

и повышением числа клеток, продуцирующих эндотелин-1. Указанные изменения достоверно более значимы при низкодифференцированном РПЖ, усугубляются при экстракапсулярном росте и метастазировании опухоли. Таким образом, в качестве дополнительных маркеров онкогенеза в предстательной железе, наряду с показателями пролиферативной активности, можно рекомендовать исследование количественной плотности эндокринных клеток простаты, иммунопо- зитивных к мелатонину и эндотелину-1.

Полученные нами данные позволили сформулировать новую гипотезу регуляции опухолевой прогрессии при РПЖ. Известно, что РПЖ на ранних стадиях заболевания является андрогензависимым, однако впоследствии возможен переход к андрогеннечувствительной форме заболевания [14]. Механизмы андрогеннечувствительности опухолей изучены недостаточно. Иммуногистохимические исследования показали, что гиперэкспрессия рецепторов андрогенов в предстательной железе характерна как для ДГПЖ, так и для высокодифференцированного РПЖ. В то же время РПЖ средней и низкой дифференцировки сопровождается снижением численности рецепторов андрогенов. Предположительно андрогеннезависимым механизмом регуляции опухолевой прогрессии может выступать дисбаланс эндокринных факторов в простате с гиперэкспрессией эндотелина-1 и снижением антипролиферативного влияния мелатонина.

Выводы

1. Развитие рака предстательной железы сопровождается снижением площади экспрессии клеток предстательной железы, продуцирующих мелатонин, повышением площади экспрессии клеток, продуцирующих эндотелин-1. Указанные изменения достоверно более значимы при низкодифференцированной аденокарциноме, усугубляются при экстракапсулярном росте и метастазировании опухоли.

2. Доброкачественная гиперплазия и высокодифференцированный рак предстательной железы ассоциированы с гиперэкспрессией рецепторов андрогенов, а для рака предстательной железы средней и низкой дифференцировки характерно снижение численности этих рецепторов. Дисбаланс эндокринных клеток в простате с гиперэкспрессией эндотелина-1 и снижением экспрессии мелатонина может служить андрогеннезависимым фактором регуляции опухолевой прогрессии.

3. Иммуногистохимическое исследование показателей Ki-67, bcl-2 и p53 в комплексе с анализом площади экспрессии клеток, продуцирующих мелатонин и эндотелин-1, может быть использовано в ранней диагностике рака предстательной железы.

Литература

1. Аляев Ю.Г., Безруков Е.А., Шестиперов П.А. Молекулярная патология рака предстательной железы: диагностическая и прогностическая значимость основных маркеров // Онкоурология. 2006. № 2. С. 45–53.

2. Лопаткин Н.А., Максимов В.А., Ходырева Л.А., Давыдова Е.Н. Оптимизация ранней диагностики заболеваний предстательной железы в условиях мегаполиса // Урология. 2009. № 5. С. 50–54.
3. Мазо Е.Б., Григорьев М.Э., Степенский А.Б. Уровни ПСА и его молекулярных форм в сыворотке крови и моче в дифференциальной диагностике и мониторинге больных раком предстательной железы // Материалы пленума правления Российского общества урологов. Омск, 1999. С. 54–56.
4. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М.: Вердана, 2003. 368 с.
5. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Бормотин А.В. Скрининг рака предстательной железы // Урология. 2003. № 1. С. 10–15.
6. Роль нейроиммуноэндокринных механизмов в онкогеронтологии предстательной железы и мочевого пузыря / В.Х. Хейфец, А.В. Трофимов, А.Т. Сушиев и др. СПб.: Система, 2004. 92 с.
7. Топузов М.Е. Роль плотности простат-специфического антигена транзитной зоны в ранней диагностике рака предстательной железы // Вopr. онкол. 2007. № 53 (3). С. 295–297.
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2004 году. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава, 2005. С. 1–184.
9. Moul J.W., Merseburger A.S., Srivastava S. Molecular markers in prostate cancer: the role in preoperative staging // Clin. Prostate Cancer. 2002. No. 1. P. 42–50.
10. Quinn D.I., Henshall S.M., Sutherland R.L. Molecular markers of prostate cancer outcome // Eur. J. Cancer. 2005. Vol. 41, No. 6. P. 858–887.
11. Simpson R.A., Dickinson T., Porter K.E. et al. Raised levels of plasma big endothelin 1 in patients with colorectal cancer // Br. J. Surg. 2000. Vol. 87, No. 10. P. 1409–1413.
12. Reed J.C. Proapoptotic multidomain Bcl-2/Bax-family proteins: mechanisms, physiological roles, and therapeutic opportunities // Cell Death Differ. 2006. Vol. 13. P. 1378–1386.
13. Takahashi K., Totsune K., Kitamuro T. et al. Three vasoactive peptides, endothelin-1, adrenomedullin and urotensin-II, in human tumour cell lines of different origin: expression and effects on proliferation // Clin. Sci. (Lond). 2002. Vol. 103, suppl. 48. P. 35S–38S.
14. Traish A.M., Morgentaler A. Epidermal growth factor receptor expression escapes androgen regulation in prostate cancer: a potential molecular switch for tumour growth // Br. J. Cancer. 2009. Vol. 0, No. 101. P. 1949–1056.
15. Vousden K.H., Lane D.P. p53 in health and disease // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2007. Vol. 8, No. 4. P. 275–283.

Поступила в редакцию 14.07.2010.

CLINICAL AND DIAGNOSTIC ROLE OF CELL RENOVATION MARKERS AND ENDOCRINE CELLS IN CASE OF PROSTATE GLAND DISEASES

V.M. Popkov¹, O.I. Bratchikov², B.I. Bloomberg¹

¹ Saratov State Medical University (112 B. Kazachya St. Saratov 410012 Russia), ² Kursk State Medical University (3 K. Marx St. Kursk 305401 Russia)

Summary – The clinical and morphological studies of 144 disease cases allowed identifying that the prostate gland progress is characterized by increasing area of the Ki-67 marker expression, bcl-2 and p53 proteins, decreasing number of cells in the prostate gland known to induce melatonin, and increasing area of the expression of endotheline-1-inducing cells. The benign enlargement of the prostate and high-differentiative prostate cancer are caused by hyperexpression of androgen receptors. The mean- and low-differentiated prostate cancers are characterized by decreasing number of these receptors. The imbalance of the endocrine cells known to induce melatonin and endotheline-1 in the prostate gland can be deemed as androgen-independent factor that regulates the cancer growth. The immunohistochemical testing of Ki-67, bcl-2 and p53 indicators associated with the testing of cells responsible for melatonin and endotheline-1 induction can be applied to early diagnose the prostate cancer.

Key words: prostate gland, benign hyperplasia, cancer, immune histochemistry.

Pacific Medical Journal, 2011, No. 1, p. 29–33.