

логічних станах, які можуть бути використані як критерії диференціальної діагностики передпухлинних станів та ранньої діагностики РПЗ.

Ключові слова: рак передміхурової залози, гіперметилування генів-супресорів, RAR β , полімеразна ланцюгова реакція.

Assessment of the level of methylation of the promoter region of the gene RAR β in molecular genetic diagnosis of prostate cancer F.I. Kostev, R.V. Bakhchiev, K.V. Litovkin

This paper presents the results of studying the level of methylation of RAR β gene promoter region in patients with histologically verified prostate cancer, BPH and BPH combination with transition state as PIN and ASAP. It examined 80 patients, including 45 with

BPH and 35 with prostate cancer. The object of the study was the tissue obtained after surgery or exercise multifocal transrectal prostate biopsy. Found that methylation of RAR β gene according to our data, in fact 71.4% of prostate adenocarcinomas. The calculated sensitivity and specificity of the method for the diagnosis of prostate cancer gene RAR β methylation level that was 54.3% and 93.3% respectively. Found that the average level of methylation of RAR β gene in prostate cancer is significantly higher than in BPH. Also found that the average level of methylation in BPH combined with PIN or ASAP is different, it is higher than the typical BPH, but lower than in prostate cancer. Defined thresholds methylation level RAR β gene promoter region in various pathological conditions that can be used as criteria for differential diagnosis of precancerous conditions and early detection of prostate cancer.

Key words: prostate cancer, hypermethylation suppressor genes, RAR β , polymerase chain reaction.

Сведения об авторе

Костев Федор Иванович – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (048) 723-33-24.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аномальное метилирование генов p16, HIC1, N33 и GSTP1 в эпителии и стромальных клетках рака предстательной железы / Т.В. Кекева, О.П. Попова, П.В. Шегай [и др.] // Молекулярная биология. – 2007. – Т. 41, № 1. – С. 79–85.
2. Статус метилирования промоторных областей 11 генов супрессоров при злокачественном новообразовании предстательной железы / А.Е. Силин, В.Н. Мартинков, Э.А. Надыров [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2011. – № 2 (6). – С. 14–19.
3. Alterations in DNA methylation: a fundamental aspect of neoplasia / S.B. Baylin, J.G. Herman, J.R. Graff [et al.] // Adv. Cancer Res. – 1998. – Vol. 72. – P. 141–196.
4. Combined Hypermethylation of APC and GSTP1 as a Molecular Marker for Prostate Cancer: Quantitative Pyrosequencing Analysis / H.Y. Yoon, S.K. Kim, Y.W. Kim [et al.] // J. Biomol. Screen. – 2012. – Vol. 17 (7). – P. 987–992.

УДК 616.681-006-033.2-08-039.74

Стан сперматогенезу у хворих із герміногенними пухлинами яєчка

С.В. Базалицька, І.І. Горпинченко, А.В. Сакало, О.Д. Нікітін
ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

З метою визначення морфологічних змін тканини яєчка, які можуть розглядатися як передракові, досліджено перитуморальну тестикулярну тканину 40 хворих із герміногенними пухлинами яєчка (ГПЯ). У перитуморальній тканині яєчка хворих на ГПЯ в 95% виявлені ознаки порушення сперматогенезу, які характерні для секреторної форми чоловічої неплідності. Поява атипових статевих клітин (TIN) у сім'яних канальцях, що виявлені в 60% спостережень, і виражена «лейдигізація» інтерстицію, визначена у 82,5% випадків, – найбільш характерні ознаки перитуморальної тканини яєчка, які можна охарактеризувати як передракові зміни тестикулярної тканини. Пацієнти із секреторною формою чоловічої неплідності, у яких визначаються TIN в сім'яних канальцях і виражена гіперплазія клітин Лейдига, складають групу підвищеного ризику розвитку раку яєчка та потребують диспансерного нагляду.

Ключові слова: герміногенні пухлини яєчка, TIN, секреторна неплідність.

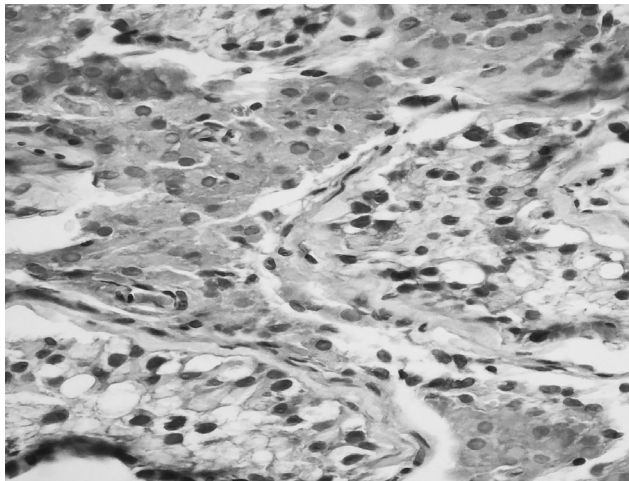
Відомо, що пік захворюваності на герміногенні пухлини яєчка (ГПЯ) припадає на чоловіків репродуктивного віку від 20 до 35 років [1]. Досить часто розвиток ГПЯ проявляється змінами спермограми пацієнтів у вигляді олігозооспермії та азооспермії. Існує чимало досліджень, резуль-

тати яких свідчать про зв'язок порушення сперматогенезу з розвитком ГПЯ [2, 3]. Зокрема, в результаті обстеження 3847 неплідних чоловіків та аналізу аналогічної групи чоловіків загальної популяції було встановлено, що кількість випадків діагностованого раку яєчка у неплідних чоловіків у 20 разів перевищує аналогічний показник у загальній популяції чоловіків [3]. Отже, дослідження патогенетичних механізмів, які можуть бути спільними при чоловічій неплідності і раку яєчка, є актуальним завданням, що потребує поглибленого вивчення.

Мета дослідження: дослідити особливості сперматогенезу у перитуморальній тестикулярній тканині хворих на ГПЯ та визначити морфологічні зміни тканини яєчка, які можуть розглядатися як передракові.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 40 пацієнтів, яким була виконана орхіектомія в клініці онкоурології ДУ «Інститут урології НАМН України» протягом 2009–2012 рр. Хворі не отримували хіміотерапію або променевою терапією до оперативного втручання. Середній вік хворих був 27,6 року (від 17 до 59 років). Діагноз і стадію пухлини яєчка встановлювали на основі фізикального огляду, УЗД, КТ/МРТ, визначення рівня специфічних пухлинних маркерів: АФТ, β ХГТ та морфологічного дослідження видаленої пухлини. Гісто-



Перитуморальна тканина яєчка. Сім'яні каналці із блоком сперматогенезу. У просвітах каналців – поодинокі атипові статеві клітини великих розмірів, стінки каналців вогнищево склерозовані, інтерстицій розширений, виражена гіперплазія і гіпертрофія клітин Лейдига. Забарвлення гематоксилін-еозином. × 800

логічно вивчали перитуморальну тканину яєчка та пухлину. Згідно з гістологічною класифікацією ГПЯ, прийнятою ВООЗ [4], семінома була виявлена у 19 пацієнтів, несеміномні пухлини – у 21 хворого, серед яких ембріональний рак (ЕР) – у 5, тератома – у 4, пухлина жовткового мішка (ПЖМ) – у 4 і пухлини змішаної будови – у 8 пацієнтів. Згідно з класифікацією TNM у 19 пацієнтів діагностована I клінічна стадія, у 11 – II (7 – з семіномою і 5 – з несеміномними пухлинами) та у 9 виявлені метастази в лімфовузлах ретроперитонеальних, середостіння і легені (III та IV стадії).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті морфологічного дослідження перитуморальної тканини яєчка тільки у 2 пацієнтів (5%) в тестикулярній тканині були виявлені сім'яні каналці зі збереженим сперматогенезом, які не відрізнялися від нормальних незмінених. У просвітах таких каналців спостерігалися всі клітини сперматогенезу, включаючи зрілі сперматозоїди. У 7 спостереженнях визначали нечисленні або поодинокі сім'яні каналці з ознаками збереженого пригніченого сперматогенезу, які розташовувалися в оточенні сім'яних каналців із блокованим сперматогенезом. Канальці зі збереженим пригніченим сперматогенезом були деформовані, дещо зменшеного діаметра із вогнищево склерозованими стінками. У просвітах таких каналців була зменшена кількість клітин сперматогенезу та виявлялись поодинокі зрілі сперматозоїди і часто – білковий детрит. У всіх випадках спостерігались ознаки склерозування інтерстицію – від слабого вогнищевого до помірного дифузного. Перитубулярні гемокапіляри в інтерстиції були посиленого кровонаповнення та іноді мали потовщену стінку. Численні групи інтерстиційних ендокриноцитів – клітин Лейдига були з ознаками слабкої та помірної гіперплазії.

Сім'яні каналці з блоком сперматогенезу від сперматид до сперматоцитів I і II порядку і сперматогоній спостерігались у 38 пацієнтів (95% спостережень). Такі каналці, як правило, зменшеного діаметра із помірно потовщеними склерозованими стінками. У їхніх просвітах визначали сперматогонії та сперматоцити I порядку, рідше –

сперматоцити II порядку і дуже рідко – сперматиди та досить багато білкового детриту. У 23 випадках (60% спостережень) у просвітах окремих сім'яних каналців із порушенням сперматогенезу різного ступеня серед клітин сперматогенного епітелію спостерігались, переважно, поодинокі розташовані атипові статеві клітини великих розмірів овальної форми із гіпертрофованими округлими, іноді деформованими, гіперхромними ядрами та досить вузькою світлою цитоплазмою, які належали тестикулярній інтра-тубулярній неоплазії (TIN) (малюнок). Атипові статеві клітини характерного вигляду розташовувались серед клітин сперматогенного епітелію, які були значно меншого розміру, і клітин Сертолі у базальному компартменті. Іноді зустрічались сім'яні каналці зменшеного діаметра із потовщеною склерозованою стінкою, в просвітах яких розташовувались, переважно, атипові статеві клітини і нечисленні сперматогонії та дистрофічно змінені клітини Сертолі. Рідко зустрічались каналці зі значно потовщеною стінкою та різко звуженим просвітом, в якому визначалися лише атипові статеві клітини та клітини Сертолі. Склерозований інтерстицій, що оточував сім'яні каналці, був із ознаками дифузної лімфоцитозитарної інфільтрації та містив численні скупчення і комплекси клітин Лейдига з ознаками помірної та вираженої гіперплазії. У 33 випадках (82,5% спостережень) в інтерстиційній тканині виявлялись масивні ділянки клітин Лейдига з ознаками вираженої гіперплазії та гіпертрофії – спостерігалась так звана лейдигізація інтерстицію. Численні гемокапіляри із вогнищево потовщеними стінками мали ознаки посиленого кровонаповнення (див. малюнок).

У 5 спостереженнях серед сім'яних каналців із блоком сперматогенезу визначалися каналці, в просвітах яких спостерігались лише клітини Сертолі та містилось багато білкового детриту. Такі каналці були зменшеного діаметра із потовщеними, частково склерозованими стінками. Перитубулярні судини і гемокапіляри із потовщеними склерозованими стінками підвищеного кровонаповнення. Інтерстиційні ендокриноцити – клітини Лейдига у вигляді численних скупчень і масивних комплексів із ознаками помірної та вираженої гіперплазії і гіпертрофії.

У 38 випадках (95%) у перитуморальній тканині яєчка, яка межувала із пухлиною, спостерігали дифузний склероз інтерстицію, на фоні якого – виражена атрофія звивистих сім'яних каналців із облітерованими просвітами та дифузний склероз їхніх стінок. При цьому, у склерозованому інтерстиції у 32 випадках (80%) визначали вогнища лімфоїдно-клітинної інфільтрації та численні перитубулярні судини підвищеного кровонаповнення. Стінки більшості судини були потовщені та частково склерозовані. У склерозованому інтерстиції – численні комплекси клітин Лейдига з ознаками вираженої гіперплазії і гіпертрофії.

Таким чином, у 38 хворих (95% випадків) в перитуморальній тканині спостерігали порушення сперматогенезу у вигляді його блокування на рівні сперматид, сперматоцитів I і II порядку, сперматогоній і, в тому числі, ознаки синдрому «лише клітини Сертолі», характерні для секреторної форми чоловічої неплідності. Ступінь порушення сперматогенезу в різних каналцях була мінливою, навіть в межах одного спостереження, і в цілому характер змін перитуморальної тканини не залежав від типу ГПЯ. Крім того, у 23 випадках (60% спостережень) визначено атипові статеві клітини, що належать TIN.

TIN – це неінвазивний рак, оскільки анапластичні клітини розташовані в межах сім'яного каналця. TIN може спостерігатися в тканині яєчка, що оточує пухлину, за даними деяких дослідників, в 90% випадків [5], а також виявлений у тканині яєчка у чоловіків із групи ризику розвитку раку яєчка, до яких

належать крипторхізм в анамнезі, синдром Кляйнфельтера, родинний зв'язок із хворим на рак яєчка (батько або брат), пухлина контрлатерального яєчка, дисгенезія гонад та чоловіча неплідність. Вважають, що TIN є попередником більшості ГПЯ за винятком сперматоцитарної семіноми у чоловіків похилого віку, ПЖМ і зрілої тератоми у немовлят. Теоретично обґрунтована існуюча теорія гістогенезу ГПЯ, згідно з якою клітини TIN є плюрипотентними, з них може розвинути будь-який тип пухлини яєчка [6]. На нашу думку, порушення цитодиференціації, що лежать в основі блокування сперматогенезу, спричинюють виникнення анапластичних змін в сперматогенному епітелії, які можуть призводити до утворення атипичних статевих клітин, що є початковим етапом канцерогенезу яєчка. Ще одна характерна морфологічна ознака перитуморальної тканини яєчка, виявлена нами у більшості спостережень, – численні, а іноді масивні, ділянки клітин Лейдига з ознаками вираженої гіперплазії і гіпертрофії, так звана лейдигізація інтерстицію. Гіперплазія клітин Лейдига також спостерігається у хворих на секреторну неплідність та характеризує виражений ендокринний компонент, що свідчить про серйозні гормональні порушення у таких хворих.

ВИСНОВКИ

1. У перитуморальній тканині яєчка хворих на ГПЯ у 95% пацієнтів виявлені ознаки порушення сперматогенезу, які характерні для секреторної форми чоловічої неплідності.
2. Поява атипичних статевих клітин (TIN) в сім'яних канальцях, виявлена у 60% спостережень, і виражена «лейдигізація» інтерстицію, визначена у 82,5% випадків, – найбільш характерні ознаки перитуморальної тканини яєчка, які можна охарактеризувати як передракові зміни тестикулярної тканини.
3. Пацієнти із секреторною формою чоловічої неплідності, у яких виявляють атипичні статеві клітини (TIN) в сім'яних канальцях і виражену гіперплазію клітин Лейдига, складають групу підвищеного ризику розвитку раку яєчка та потребують диспансерного нагляду.
4. Отримані результати свідчать про необхідність поглибленого вивчення на молекулярному рівні патогенетичних механізмів, які можуть бути спільними при чоловічій неплідності та раку яєчка.

Состояние сперматогенеза у больных с герминогенными опухолями яичка С.В. Базалицкая, И.И. Горпинченко, А.В. Сакало, О.Д. Никитин

С целью определения морфологических изменений ткани яичка, которые могут рассматриваться как предраковые, исследована перитуморальная тестикулярная ткань 40 больных с герминогенными опухолями яичка (ГОЯ). В перитуморальной ткани яичка больных ГОЯ в 95% выявлены признаки нарушения сперматогенеза, характерные для секреторной формы мужского бесплодия. Появление атипичных половых клеток (TIN) в семенных канальцах, которые определялись в 60% наблюдений, и выраженная «лейдигизация» интерстиция, определяемая в 82,5% случаев, – наиболее характерные признаки перитуморальной ткани яичка, которые можно охарактеризовать как предраковые изменения тестикулярной ткани. Пациенты с секреторной формой мужского бесплодия, у которых определяются атипичные половые клетки (TIN) в семенных канальцах и выраженная гиперплазия клеток Лейдига, составляют группу повышенного риска развития рака яичка и требуют диспансерного наблюдения.

Ключевые слова: герминогенные опухоли яичка, TIN, секреторное бесплодие.

Condition of spermatogenesis in patients with testicular germ cell tumors

S.V. Bazalitska, I.I. Gorpynchenko, A.V. Sakalo, O.D. Nikitin

For the purpose of definition of morphological changes of testicular tissue which to be surveyed as precancerous, the peritumoral testicular tissue at 40 patients with testicular germ cell tumors (TGCT) is investigated. In peritumoral testicular tissue in patients with testicular germ cell tumors in 95% of cases disturbance of spermatogenesis, characteristic for the secretory form of male infertility, are taped. Occurrence of atypical germ cells (TIN) in semen tubules, which were defined in 60% of cases, and overexpressed hyperplasia of Leydig cells of interstition, defined in 82,5% of cases – the most typical changes of peritumoral testicular tissue which can be characterized as precancerous changes of testicular tissue. Patients with the secretory form of male infertility with atypical germ cells (TIN) in semen tubules and the overexpressed hyperplasia of Leydig cells, make high risk group of development of testicular cancer and demand a dispensary observation.

Key words: testicular germ cell tumors, TIN, secretory infertility.

Сведения об авторах

Базалицкая Светлана Васильевна – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а; тел.: (044) 486-59-76. E-mail: svetlana_bazalic@inbox.ru

Горпинченко Игорь Иванович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а; тел.: (044) 486-50-54. E-mail: sexology@sexology.kiev.ua

Сакало Анатолий Валериевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а; тел.: (044) 450-74-80. E-mail: sryabtseva@bigmar.net

Никитин Олег Дмитриевич – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т. Шевченко, 13; тел.: (044) 227-70-39. E-mail: nikitin@bigmir.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Рак в Україні, 2011–2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Бюлетень: Національний канцер-реєстр України (Видання № 14). – К., 2013.
2. Incidental testicular tumors in infertile men / Tal R., Holland R.,

Belenky A., Konichezky M., Baniel J. // Fertil.Steril. – 2004. – Vol. 82. – P. 469–471.

3. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis / Raman Jay D., Nobert Craig F., Goldstein Marc. // The

Journal of Urology. – 2005. – Vol. 174. – P. 1819–1822

4. Histological typing of testis tumours, second edition / Mostofi F.K., Sesterhenn I.A., Sobin L.H., Springer // Berlin, 1998.

5. Conservative management of small testicular tumors relative to carcinoma in situ

prevalence / Huyghe E., Soulie M., Escourrou G., et. al. // J. Urol. – 2005. – Vol. 173. – P. 820.

6. Prevalence of testicular intraepithelial neoplasia in healthy males / Linke J., Loy V., Dieckmann K.P. // J. Urol. – 2005. – Vol. 173. – P. 1577.