

5. Жученко, Ю. М. Проблемы радиационной реабилитации загрязненных территорий / под ред. В. Ю. Агееца. — Гомель: РНИУП «Институт радиологии», 2004. — 121 с.

6. Firsakova, S. An example of rehabilitation strategies for radioactive contaminated areas in Belarus / S. Firsakova [et al.] // Journal of Environmental Radioactivity. — 2000. — № 48. — P. 23–33.

7. Айвазян, С. А. Прикладная статистика. Основы моделирования и первичная обработка данных / С.А. Айвазян [и др.]. — М. : Финансы и статистика, 1983. — 471 с.

8. Брандт, Дж. Статистические методы анализа наблюдений / Дж. Брандт. — М. : Мир, 1975. — 312 с.

Поступила 24.03.2006

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК:616.006-04.

О ПЕРИТУМОРОЗНЫХ ТКАНЕВЫХ РЕАКЦИЯХ (концепция)

О.А. Голубев, А.Е. Доросевич

Гомельский государственный медицинский университет
Смоленская государственная медицинская академия

В статье приводятся материалы собственных исследований, которые обосновывают оригинальную концепцию «О перитуморозных тканевых реакциях».

Ключевые слова: перипухолевые ткани, тканевые реакции, опухоль.

ABOUT PERITUMORS TISSUES REACTIONS (concept)

O.A. Golubev, A.E. Dorosevich

Gomel State Medical University
Smolensk State Medical Academy

In article materials of own researches which prove the original concept « About peritumors tissues reactions » are resulted.

Key words: peritumors tissues, fabric reactions, a tumour.

Введение

Динамичное развитие современной патологической анатомии (клинической патологии) как науки и в том числе одной из важнейших ее ветвей — онкоморфологии позволяет сегодня с успехом диагностировать опухолевые процессы. Однако, с нашей точки зрения, доминирующий в настоящее время подход по изучению преимущественно паренхиматозного компонента самой неоплазмы, который и сформировался, прежде всего, для диагностических целей, необходимо дополнить изучением местных тканевых реак-

ций в структурах. непосредственно граничащих с опухолью и расположенных на незначительном удалении от нее. Изучение стромы опухоли в последние годы проводится достаточно широко и, в небольшой степени, благодаря концепции о коммуникационных системах [1]. Предлагаемая концепция о перитуморозных тканевых процессах является логическим продолжением концепции о коммуникационных системах и позволяет по-новому оценить накопленные и вновь полученные данные о перестройках стромы органа в перипухоловой зоне.

Цель исследования: обосновать оригинальную концепцию об изменениях стромы, наблюдающихся на периферии опухолевых узлов и в перипухолевой зоне.

Материалы и методы

На большом фактическом материале (50 случаев рака молочной железы без предоперационной лучевой терапии, 89 наблюдений немелкоклеточного рака легкого) изучены изменения, наблюдающиеся в периферических отделах узлов рака молочной железы, тканях, удаленных на 2 и 4 см от визуально определяющихся границ узлов рака молочной железы (РМЖ) и непосредственно граничащих с узлами рака легкого (РЛ).

Вырезка кусочков РМЖ проводилась в день операции, а также (контрольная группа — 21 случай интактной от опухоли молочной железы) в первые сутки после смерти. Из интактных молочных желез (МЖ) вырезались кусочки верхне-наружного и верхне-внутреннего квадрантов. Необходимо отметить, что такой подход к отбору материала для группы контроля диктуется наиболее частой локализацией рассматриваемых патологических процессов в этих участках МЖ [2].

При РМЖ вырезались фрагменты из центральной части опухолевого узла, его периферических отделов, а также ткань молочной железы на удалении 2 и 4 см от визуально определяемой границы опухолевого узла. В дальнейшем все кусочки тканей фиксировали в 10% нейтральном формалине и подвергали стандартной проводке с заливкой в парафин. Из данных блоков готовили срезы толщиной 5–7 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином и использовали для обзорной микроскопии. Для детализации отдельных сосудистых структур срезы выборочно окрашивали пикрофуксином по ван Гизону, по Гомори и Габу-Дыбану [3, 4]. Микроморфометрическое исследование проводилось с учетом классических представлений [4] по единой схеме: после изучения параллельных срезов, окрашенных по дополнительным методикам, в произвольно выбранном участке находили гистотопографически удаленные друг от друга капилляры, что исключало возможность «перекрывания» параваскулярных зон разных микрососудов. и при увеличении микроскопа $\times 900$ произво-

дили подсчет абсолютного количества клеточных элементов в 10 полях зрения вокруг каждой сосудистой единицы. Верификация клеточного микроокружения вокруг микрососудов проводилась в непосредственной близости от них. Причем гистотопографически сосуд старались «поместить» в центр поля зрения [4]. Материал из центральных и периферических зон опухолевых узлов, тканей МЖ, удаленных на 2 и 4 см от визуально определяемой границы новообразования 10 женщин с РМЖ без предоперационной ЛТ (4 дольковых и 6 протоковых РМЖ) и 10 пациенток после ЛТ (6 дольковых и 4 протоковых РМЖ). подвергнут иммуногистохимическому исследованию с помощью непрямого иммунопероксидазного-антипероксидазного метода, при котором изучали детекцию Т и В лимфоцитов, иммуноглобулинов классов IgA, IgG, IgM и фибронектина около микрососудов, используя моноклональные антитела фирмы Shandon. Изучение детекции Т и В-лимфоцитов, IgA, IgG, IgM проводилось по следующей методике. Параллельные срезы окрашивались (первая партия) гематоксилином и эозином и обрабатывались (вторая партия) моноклональными антителами к Т и В-лимфоцитам, IgA, IgG. Вторая партия параллельных срезов подкрашивалась гематоксилином. Далее в произвольно выбранном участке находили гистотопографически удаленные друг от друга капилляры и при увеличении микроскопа $\times 900$ производили подсчет абсолютного количества клеточных элементов, несущих на цитолеммах специфические антигены в 10 полях зрения вокруг каждой сосудистой единицы. Верификация клеток проводилась в непосредственной близости от стенок сосудов. Детекцию фибронектина оценивали по степени окрашиваемости ткани опухоли, применяя балльную систему, а именно: 1 балл — отсутствие окраски; 2 балла — отсутствие окраски одних и окрашиваемость других зон стромы и клеток паренхимы в желто-коричневый цвет; 3 балла — окрашиваемость различных структур от светло-желтого до желтого цвета; 4 балла — окрашиваемость всех структур в желтый цвет; 5 баллов — окрашиваемость разных зон стромы и клеток паренхимы от желтого до коричневого цветов; 6 баллов — окрашиваемость в ко-

ричевый цвет различных структур тканей [4]. Для того, чтобы убедиться в достоверности положительных результатов, полученных при проведении иммуногистохимического исследования, исключалась возможность неспецифических реакций с помощью контрольных анализов. Проводился учет данных о количестве и локализации лимфогенных метастазов РМЖ. Математическую обработку данных проводили на персональном компьютере IBM/AT с помощью пакета статистических программ «Statgraphics» Version 2.6 Copyright 1987 STSC, Inc. and Statistical Graphics Corporation.

В другой группе наблюдений использовался операционный материал 89 больных немелкоклеточным РЛ. Из данной группы наблюдения у 28 пациентов диагностирован плоскоклеточный неороговевающий РЛ (ПНРЛ), у 27 больных — плоскоклеточный ороговевающий рак (ПОРЛ).

Вырезка кусочков проводилась в день операции. При этом вне зависимости от локализации новообразования вырезались фрагменты в направлении от периферии опухолевого узла к центру.

В дальнейшем все кусочки тканей фиксировали в 10% нейтральном формалине и подвергали стандартной проводке с заливкой в парафин. Из данных блоков готовили срезы толщиной 5–7 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином и использовали для обзорной микроскопии, определения гистологического типа опухоли, характера местных тканевых реакций [5]. Для детализации структур стромы и паренхимы срезы выборочно окрашивали пикрофуксином по ван Гизону, по Гомори. Математическую обработку данных проводили на персональном компьютере IBM/AT с помощью пакета статистических программ «STATISTICA» 6.0.

Результаты и обсуждение

В тканях молочной железы (МЖ) на удалении 2 см от видимых границ опухоли достоверно меньше фиброцитов по сравнению с интактной от опухоли МЖ. В этой же зоне достоверно уменьшается количество фибробластов, лимфоцитов, плазмочитов и макрофагов в сравнении с периферическими отделами опухоли (табл. 1).

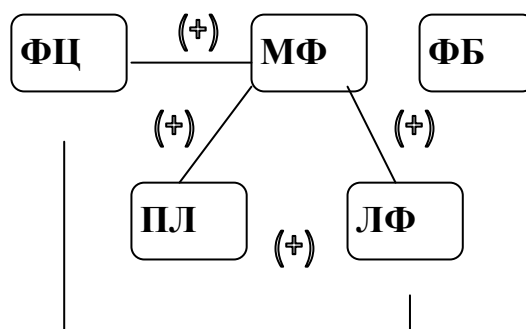
По результатам корреляционного анализа в ткани интактной МЖ отмечены

прямые взаимосвязи количественных показателей макрофагов с показателями фиброцитов и фибробластов, показателей фиброцитов и лимфоцитов, последних и плазмочитов. В ткани МЖ, удаленной от видимой границы РМЖ на 2 см, прямо взаимосвязаны лишь показатели фиброцитов и макрофагов, плазмочитов и лимфоцитов, схема корреляций элементов микроокружения капилляров на периферии опухолевых узлов и в 4 см от визуально опережаемой границы узлов РМЖ — единая: отмечены прямые связи между показателями макрофагов и плазмочитов, макрофагов и лимфоцитов, макрофагов и фиброцитов, лимфоцитов и фиброцитов (схема 1). При сопоставлении результатов морфометрического исследования с данными корреляционного анализа становится очевидным, что в перипухолевой зоне, удаленной от видимых границ опухоли на 2–4 см, происходят процессы перестройки, которые не характерны для обычной ткани МЖ.

Результаты иммуногистохимического исследования (ИГХ) подтверждают данные корреляционного анализа, особенно в части количественных показателей В-клеток и лимфоцитов, несущих на цитолеммах IgA, а также характеризующих детекцию фибронектина (табл. 2). Важно, что в перипухолевой зоне в 2 и 4 см от видимой границы опухолевого узла количество фибронектина, одного из основных компонентов экстрацеллюлярного матрикса практически такое же ($p < 0,05$), как и на периферии опухоли. Изучение роли фибронектина как участника процессов метастазирования только разворачивается, однако можно предположить, что в пограничных с опухолью зонах он может способствовать увеличению размеров первичной опухоли, также как участвует в процессах метастазирования, поскольку количество его в перипухолевой зоне достоверно не увеличивается. Следовательно, комплексное морфологическое исследование тканей РМЖ и перитуморозных зон позволяет сделать вывод о биологической общности реакций свободных клеток стромы в перикапиллярных зонах и изменений экстрацеллюлярного матрикса в перипухолевых зонах с процессами, протекающими на периферии опухолевых узлов РМЖ.

Таблица 1
Морфометрические показатели компонентов стромы в тканях РМЖ

Вид клеток группы наблюдения	Морфометрические показатели элементов стромы (M+m)				
	фиброцит	фибробласт	лимфоцит	плазмоцит	макрофаг
Интактная МЖ	9,70+1,39	69,21+4,41	4,46+0,54	2,62+0,73	1,37+0,21
Периферия РМЖ	8,64+1,36	107,0+7,68	13,80+2,4	7,84+2,84	14,68+2,64
МЖ в 2 см от РМЖ	5,08+0,97	75,08+5,36	4,84+0,69	1,32+0,29	3,24+0,52
МЖ в 4 см от РМЖ	5,72+4,15	60,40+5,52	3,84+0,49	1,20+0,27	2,84+0,40
p 1,2	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p 1,3	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p 1,4	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p 2,3	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05



ФЦ-фиброцит, ФБ-фибробласт, ЛФ-лимфоцит, ПЛ-плазмоцит, МФ-макрофаг.
Характер корреляций: (+)-прямой, (-)-обратный

Схема 1. Корреляционные взаимосвязи элементов стромы на периферии опухолевых узлов РМЖ и в тканях МЖ, удаленных на 4 см от видимых границ опухолевого узла

Таблица 2
Данные сравнительного анализа по медианам о выявлении Т и В-лимфоцитов, Ig A, Ig G, и фибронектина в периферических отделах РМЖ и перитопуховых тканях

Зона/Показатели	Т-кл.	В-кл.	Ig A		Ig G		Фибронектин
			Мф	Лф	Мф	Лф	
1. Периферия РМЖ	36,5	2,0	2,5	1,0	4,5	4,5	2,0+0,36
2. МЖ в 2 см от РМЖ	2,5	1,0	1,0	3,0	0	0	2,8+0,42
3. МЖ в 4 см от РМЖ	3,0	0	1,0	1,5	0	0	2,8+0,41
p 1,2	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	—	—	>0,05
p 1,3	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	—	—	>0,05
p 2,3	>0,05	—	>0,05	>0,05	—	—	>0,05

Изучены местные тканевые реакции на границе узлов РЛ различных гистологических типов и окружающих тканей. Показано, что имеются различия в лимфоцитарной инфильтрации по периметру новообразований, инвазии сосудов и других патоморфологических характеристиках, зависящие от гистологического типа опухоли. В таблице 3 приведены наиболее значимые изменения со стороны ПНРЛ и ПОРЛ.

Установлено, что лимфоцитарная инфильтрация по периметру опухолевых узлов в гетерогенной группе наблюдения (всего 89 наблюдений немелкоклеточного рака легкого) выражена слабо, что сопровождается инвазией в кровеносные сосуды, при этом микроскопическая граница опухоли чаще всего не выражена. В ПНРЛ лимфоцитарная инфильтрация по периметру опухоли более слабо выражена по срав-

нению с ПОРЛ. При этом по периметру ПНРЛ вне опухоли отмечены эмболы в сосудах. В ПОРЛ наиболее выражена инвазия в кровеносные и лимфатические сосуды, кроме того, чаще наблюдаются эмболы

в кровеносных сосудах опухолевого узла. Интересно, что по сравнению с другими гистологическими типами РЛ в ПОРЛ менее выраженной является микроскопическая граница опухоли.

Таблица 3

Тканевые реакции при раке легкого различных гистологических типов (в %)

Вид процесса	Лимфоцитарная инфильтрация по периметру опухоли			Инвазия сосудов в опухоли		Эмболы в сосудах		Микроскопическая граница опухоли		Край бронха			
	нет	выражена		кровеносных	лимфатических	в опухоли	вне опухоли	выражена	не выражена	без патологии	воспаление	метоплазия	опухольный рост
		слабо	сильно										
ПОРЛ	3,4	10,1	16,9	27,0	14,6	18,0	—	9,0	21,3	1,1	7,8	3,4	2,25
ПНРЛ	1,1	23,6	6,7	20,2	9,0	21,3	1,1	14,6	16,8	1,1	12,3	9	1,1

Заключение

На основании сопоставления морфологических, морфометрических, иммуногистохимических характеристик, данных корреляционного и статистического анализа периферических отделов опухолей и перипухолевых тканей наиболее часто встречающихся раков (РМЖ и РЛ) можно предложить следующую концепцию о перитуморозных тканевых реакциях:

Концепция

В периферических отделах опухолевых узлов карциномы и в перипухолевой зоне (микроскопическая граница опухолевого узла и непосредственно прилегающие ткани) происходят тканевые реакции, характеризующиеся однотипностью морфогенетических процессов в строме, которые осуществляются одновременно между клетками (кооперации гистиогенных и гематогенных элементов) и в экстрацеллюлярном матриксе. Перитуморозные тканевые реакции могут определять особенности местного распространения неоплазмы и ее прогрессии в макроорганизме.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Доросевич, А. Е. Коммуникационные системы при раке молочной железы до и после лучевой

терапии: морфометрическое и гистохимическое исследование / А. Е. Доросевич [и др.] // Беларусь и Чернобыль. 15 трудных лет: материалы международной научно-практической конференции «Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы. 15 лет спустя» (4–6 апреля 2001 г., г. Гомель). — Мозырь: Белый Ветер, 2001. — С. 130–133.

2. Голубев, О. А. Значение возраста больных, морфологических характеристик опухолевых узлов и граничащих с ними тканей при раке молочной железы / О. А. Голубев // Актуальные вопросы патологической анатомии / под ред. проф. В. Л. Коваленко, проф. Е. Л. Казачкова. — Челябинск, 2001. — С. 288–290.

3. Голубев, О. А. Морфометрическая характеристика сосудистого компонента коммуникационных систем в тканях, граничащих с опухолевыми узлами рака молочной железы до и после лучевой терапии / О. А. Голубев // Актуальные проблемы патологической анатомии и судебной медицины: межвузовский сборник научных работ. — Саратов: СМУ, 2001. — С. 29–33.

4. Голубев, О. А. Значение «коммуникационных систем» в индивидуальном прогнозировании рака молочной железы / О. А. Голубев // Арх. пат. — 2004. — Вып. 1. — С. 22–28.

5. Окбах, А. А. Местные тканевые реакции в опухолевых узлах немелкоклеточного рака легкого / А. А. Окбах [и др.] // Медицинские новости. — 2005. — № 10. — С. 98–100.

Поступила 25.08.2006