

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.24-006.6-084:616.141-07

**ДОРОШЕНКО Роман Викторович**

**РОЛЬ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА  
И ИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ С ВНУТРИТКАНЕВЫМИ  
РЕГУЛЯТОРАМИ В МОРФОГЕНЕЗЕ И ПРОГНОЗЕ РАКА ЛЕГКОГО**

14.00.15 - патологическая анатомия

Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Минск 2006

Работа выполнена в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет»

**Научный руководитель:** **Голубев Олег Анатольевич**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины, учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины.

**Официальные оппоненты:** **Недзьведь Михаил Константинович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологической анатомии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра патологической анатомии.

**Рогов Юрий Иванович**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кафедра патологической анатомии.

**Оппонирующая организация:** УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 01 декабря 2006 года в 15<sup>30</sup> часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, тел. 227-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан « 28 » октября 2006 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций  
кандидат медицинских наук, доцент

А.И. Герасимович

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы диссертации**

Изучение морфогенеза рака легкого (РЛ) – актуальная проблема современных онкологии и онкоморфологии.

Заболеваемость РЛ в последние годы растет во всем мире. РЛ занимает первое место по заболеваемости среди всех злокачественных опухолей. При этом смертность от РЛ составляет 32% и 24% соответственно от общей смертности от онкологических заболеваний. В первые годы текущего столетия ожидается увеличение числа заболевших всеми злокачественными новообразованиями на 25,4%. Число больных РЛ возрастет при этом на 44,4% , а смертность – на 34,4%. По статистическим данным онкологическая патология является одним из наиболее распространенных заболеваний среди населения Республики Беларусь. Ежегодно в Беларуси регистрируется более 4000 вновь выявленных больных РЛ (Н.Н. Пилипцевич, 2001). В Гомельской области с 1991 по 2001г. зарегистрировано 7234 случая онкологических заболеваний легких. Подобная тревожная ситуация складывается в соседней России, где РЛ в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями занимает у мужчин первое место, а у женщин – седьмое (В.И. Чиссов, 2004), заболеваемость составила соответственно 82,3 и 13,7%.

Несмотря на значительное количество работ, посвященных патологической анатомии РЛ большинство из них носит описательный характер. Отсутствуют данные о конкретных звеньях морфогенеза центрального и периферического РЛ с учетом роли сосудистого компонента коммуникационных систем опухоли и внутритканевых регуляторов в прогрессии карциномы (О.А. Голубев, 2002). В доступной нам литературе не удалось найти указаний на системы индивидуального прогноза жизни больных РЛ, которые учитывают комплекс клинических и морфологических данных, базирующихся, в том числе, на характеристиках сосудистого компонента коммуникационных систем и внутритканевых регуляторов в ткани опухоли.

### **Связь работы с научными программами**

Настоящая работа выполнена в рамках Республиканской научно - технической программы «Регуляция и патогенез» № 20031 от 01.07. 2003г. Сроки выполнения 2002 – 2005 г.

### **Цель и задачи исследования**

Цель настоящего исследования: определить роль сосудистого компонента коммуникационных систем и его взаимоотношений с внутритканевыми регуляторами в морфогенезе и прогнозе рака легкого.

В соответствии с поставленной целью решали следующие задачи:

1. Дать оценку непосредственного клеточного микроокружения венул и капилляров в тканях центрального и периферического РЛ на операционном материале.
2. Иммуногистохимическими методами выявить экспрессию Ki-67 и p53 в элементах стенок микрососудов и вокруг сосудов микроциркуляторного русла в тканях РЛ.
3. Дать оценку непосредственного клеточного микроокружения венул и капилляров в тканях бронхов больных хроническим деформирующим бронхитом.
4. Описать тканевые процессы, происходящие в сосудистом компоненте коммуникационных систем РЛ.
5. Выявить роль взаимоотношений сосудистого компонента коммуникационных систем и внутритканевых регуляторов в морфогенезе РЛ.

### **Объект и предмет исследования**

Объектом исследования послужил центральный и периферический рак легкого.

Предметом исследования явился операционный материал 60 больных центральным и периферическим раком легкого, а также аутопсийный материал 30 больных хроническим бронхитом.

### **Гипотеза**

Имеется взаимосвязь экспрессии факторов пролиферации, морфометрических показателей элементов клеточного микроокружения сосудов микроциркуляторного русла как звеньев морфогенеза рака легких, которые могут быть использованы для индивидуального прогнозирования.

### **Методология и методы проведенного исследования**

В основе работы лежит комплексное исследование, включающее в себя патогистологический, морфометрический, иммуногистохимический и статистический методы. Особенностью исследования явилось построение системы индивидуального прогноза для больных РЛ.

### **Научная новизна и значимость полученных результатов**

1. Впервые выявлены взаимосвязи структурных элементов сосудистого компонента коммуникационных систем и экспрессии Ki-67 и p53 при РЛ.
2. Впервые выявлены звенья, характеризующие этапы морфогенеза РЛ разной локализации, отражающие взаимосвязь экспрессии факторов пролиферации и морфометрических показателей элементов клеточного микроокружения сосудов микроциркуляторного русла.

3. Впервые сформулирована система прогноза, учитывающая не только клинико-морфологические данные, но и межклеточные взаимодействия в периваскулярных зонах РЛ.

### **Практическая значимость полученных результатов**

1. Взаимосвязь между морфометрическими параметрами сосудистого компонента коммуникационных систем и показателями функциональной активности клеток этих комплексов экспрессирующих Ki-67 и p53 уточняет их роль в морфогенезе РЛ, что необходимо использовать при оценке лечения РЛ.

2. Количественный анализ морфометрических, корреляционных и иммуногистохимических показателей, является надежным критерием оценки морфогенеза РЛ.

3. Врачам-онкоморфологам рекомендована новая система прогноза, которая повышает объективность патоморфологического исследования, так как базируется на существующих в опухолевой ткани взаимосвязях морфометрических показателей.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Капилляры и их микроокружение в тканях при хроническом бронхите и РЛ различной локализации являются зонами активного стромообразования

2. Стромообразование при центральном и периферическом РЛ связано с капиллярами, венулами и их клеточным микроокружением.

3. Комплексная оценка структурно-функциональных комплексов в виде капилляров с их непосредственным клеточным микроокружением является значимой в морфогенезе периферического РЛ.

4. Показатели морфометрического и иммуногистохимического исследования тканей РЛ в совокупности с данными о локализации первичной опухоли и лимфогенных метастазов новую систему прогноза РЛ.

### **Личный вклад соискателя**

Автором выполнен весь комплекс (патогистологических, гистохимических, морфометрических, иммуногистохимических) исследований тканей легких, пораженных хроническим бронхитом и карциномой, написаны соответствующие разделы в совместных статьях.

### **Апробация результатов диссертации**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на:

- заседаниях Гомельского областного общества патологоанатомов (Гомель 2004, 2005 г.);

- конференции молодых ученых Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 2004);

- Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины», 15-й научной сессии Гомельского государственного медицинского университета, посвященных 60-летию Победы в Великой Отечественной войне (Гомель, 18-20 мая 2005 г.);

- Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы теоретической и практической медицины», посвященной 15-летию образования Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 1-2 декабря 2005 г.).

### **Опубликованность результатов**

В ходе выполнения диссертации опубликовано 6 научных работ, из них: 3 статьи в рецензируемых журналах и 3 статьи в рецензируемых сборниках материалов научных конференций в соавторстве с научным руководителем. Общее количество опубликованных материалов - 22 страницы.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста, состоит из введения, общей характеристики работы с гипотезой; основной части с обзором литературы по теме диссертации; описания основных методов исследования, а также изложения результатов собственного исследования; заключения с выводами и приложение.

Список использованных источников содержит 140 источников, из них 85 отечественных и 55 зарубежных. Текст диссертации иллюстрирован 17 таблицами, 5 схемами и 29 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Использовался операционный материал 30 больных центральным РЛ, 30 пациентов, пораженных периферическим РЛ, а также 30 наблюдений хронического деформирующего бронхита (ХДБ) на секционном материале.

Конкретное количество пациентов и распределение их по характеру патологического процесса представлено в таблице 1.

Вырезка кусочков операционного материала РЛ проводилась в день операции, а аутопсийного при ХДБ в первые сутки после смерти.

Материал контрольной группы, иссекался из различных участков легких, в которых наблюдалась наибольшая деформация ткани, связанная с воспалительными и склеротическими процессами. Обычно данные фрагменты находились в области 6,8,9,10 сегментов легких, что обусловлено наиболее частым развитием воспалительных процессов в данных участках легочной ткани. Ткань легких в данных случаях вырезалась таким образом, чтобы в

срезах имелись участки бронхов среднего и мелкого калибров и прилегающая к ним легочная ткань.

Таблица 1

## Общая характеристика групп исследования

Клинические группы	Общее количество наблюдений	Стадия РЛ по международной классификации (TNM)
РЛ центральный	30	T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> -7, T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> -4, T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>x</sub> -10, T <sub>3</sub> N <sub>3</sub> M <sub>1</sub> -9
РЛ периферический	30	T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> - 11, T <sub>1</sub> N <sub>2</sub> M <sub>x</sub> – 15, T <sub>2</sub> N <sub>3</sub> M <sub>1</sub> - 4
Ткань легкого с явлениями ХДБ	30	

В дальнейшем все кусочки тканей фиксировали в 10% нейтральном формалине и подвергали стандартной проводке с заливкой в парафин. Из данных блоков готовили срезы толщиной 3 - 5 мкм., окрашивали гематоксилином и эозином и использовали для обзорной микроскопии. Для детализации отдельных сосудистых структур срезы выборочно окрашивали пикрофуксином по ван Гизону, по Гомори. Микроморфометрическое исследование проводилось с учетом классических представлений по схеме: после изучения серийных срезов, окрашенных по дополнительным методикам, в произвольно выбранном участке находили гистотопографически удаленные друг от друга венулу и капилляр, что исключало возможность "перекрывания" параваскулярных зон разных микрососудов и при увеличении микроскопа х900 производили 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. Материал из опухолевых узлов РЛ подвергнут иммуногистохимическому исследованию с помощью непрямого иммунопероксидазного-антипероксидазного метода, при котором изучали экспрессию Ki-67, p 53 вокруг микрососудов, используя моноклональные антитела фирмы ДАКО. Изучение экспрессии Ki-67 и p53 проводилось по следующей методике. Серийные срезы, окрашивались (первая партия) гематоксилином и эозином и обрабатывались (вторая партия) моноклональными антителами к Ki-67 и p53. Вторая партия параллельных срезов подкрашивалась гематоксилином. Далее в произвольно выбранном участке находили гистотопографически удаленные друг от друга венулу, капилляр и при увеличении микроскопа х900

производили подсчет абсолютного количества клеточных элементов, экспрессирующих специфические антигены в 10 полях зрения вокруг каждой сосудистой единицы. Верификация клеток проводилась в непосредственной близости от стенок сосудов. Для того, чтобы убедиться в достоверности положительных результатов, полученных при проведении иммуногистохимического исследования, исключалась возможность неспецифических реакций с помощью контрольных анализов.

Во всех группах наблюдения проводился учет данных о поле, возрасте больных, объеме оперативного вмешательства, количестве и локализации лимфогенных метастазов РЛ. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ "STATISTICA" 6.0.

### **Результаты собственных исследований и их обсуждение**

Изучение межклеточных взаимодействий, позволяет раскрыть механизмы, определяющие звенья морфогенеза разных патологических процессов. РЛ, в данном случае, не является исключением. Доказано, что изменения эпителиального и стромального компонентов происходят синхронно. Традиционное исследование характеристик опухолевых клеток в новообразованиях не всегда позволяет дать адекватную характеристику как опухолевому узлу, так и прилегающим тканям, что весьма важно с позиций оценки возможных путей развития опухоли и, как следствие - различных вариантов прогноза. Тканевые реакции, протекающие в стромах карциномы также могут отражать механизмы морфогенеза рака и особенности коопераций элементов коммуникационных систем (подсистем), под которыми мы понимаем связующие открытые системы, состоящие из совокупности структурно-функциональных единиц: сосуды микроциркуляторного русла, вегетативные нервные терминалы и их непосредственное клеточное микроокружение, - находящихся в филогенетически и генетически закрепленных взаимоотношениях, обеспечивающих структурные основы гомеостаза в норме и патологии, могут выступать в качестве достаточно объективных морфологических показателей звеньев морфогенеза опухоли и маркеров структурных основ элементов индивидуального прогноза, что аргументируется результатами проведенного исследования.

В интактной от опухолей ткани легкого при хроническом бронхите нами выявлены классические формы строения микроциркуляторного русла, такие как: наличие разветвленных анастомозов между капиллярами, близкое в топографическом отношении расположение артериол и венул, сопровождение первых последними, в основном прямолинейный характер хода венул.

Данные морфометрического исследования и корреляционного анализа позволяют сказать, что в тканях легкого при хроническом бронхите отмечается достоверное преобладание в количественном отношении лимфоцитов в непосредственной близости от капилляров по сравнению с венулами, при этом



выявляется изолированный характер корреляционных взаимосвязей показателей собственно соединительнотканых клеток в паравенулярных зонах. Более вероятно, что это свидетельствует о том, что венулы с их клеточным микроокружением являются теми структурно-функциональными комплексами в составе сосудистого компонента коммуникационных систем, в которых возможные изменения структурного гомеостаза протекают более медленно. Характер корреляционных взаимосвязей элементов клеточного микроокружения капилляров, с одной стороны - также не может свидетельствовать о сопряженности процессов стромообразования тканей легкого при хроническом бронхите с выходом в строму из просвета капилляров ряда иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов, плазмоцитов и макрофагов), а с другой, вероятно, - отражает органичные структурно-функциональные особенности.

Морфометрические характеристики и данные корреляционного анализа элементов микроокружения капилляров и венул в тканях центрального РЛ свидетельствуют о том, что в непосредственной близости от капилляров в тканях центрального РЛ по сравнению с тканями легких при хроническом бронхите достоверно уменьшается количество фиброцитов, увеличивается количество фибробластов и плазматических клеток. Кроме того, в опухолевой ткани центрального РЛ по сравнению с тканями легкого при хроническом бронхите вблизи венул достоверно уменьшается количество фиброцитов и лимфоцитов, но увеличиваются количественные показатели фибробластов и плазматических клеток ( $p < 0,05$ ). При этом, в тканях центрального РЛ отсутствует какая-либо иерархичность (зависимость) расположения микрососудов по отношению к паренхиматозным структурам, а в паракапиллярных зонах содержится достоверно большее ( $p < 0,05$ ) количество лимфоцитов, плазмоцитов и макрофагов по сравнению с паравенулярными пространствами. Около венул имеются прямые взаимосвязи показателей фиброцитов и фибробластов, но отсутствуют взаимосвязи между показателями последних и показателями лимфоцитов, плазмоцитов, макрофагов. В то же время, паракапиллярные зоны по сравнению с перивенулярными, являются местом большей сопряженности корреляционных взаимосвязей элементов клеточного микроокружения и формообразовательных процессов в строме опухоли, что документируется наличием корреляций показателей собственно соединительнотканых и иммунокомпетентных клеток. С нашей точки зрения, наличие в паракапиллярных зонах корреляционных взаимосвязей обратного характера между показателями фиброцитов, фибробластов и лимфоцитов, плазмоцитов свидетельствует об участии иммунокомпетентных клеток в процессах стромообразования в данных участках, в то время как отсутствие подобных корреляций в паравенулярных пространствах свидетельствует об относительной автономизации стромообразования в этих участках опухолевой ткани.

Результаты морфометрического исследования (см. таблицу 2) и корреляционного анализа при периферическом раке документируют, что в

Таблица 2

Морфометрические характеристики клеточного микроокружения капилляров в строме легкого при хроническом бронхите, центральном и периферическом раке легкого

Вид сосуда	Показатели ( $M \pm m$ )				
	Фиброцит	Фибробласт	Лимфоцит	Плазмоцит	Макрофаг
ХБ	11,38 $\pm$ 1,94	32,92 $\pm$ 4,21	57,07 $\pm$ 6,56	4,07 $\pm$ 0,60	37,23 $\pm$ 2,31
Центральный РЛ	5,09 $\pm$ 1,18	62,54 $\pm$ 10,7	47,36 $\pm$ 8,14	22,00 $\pm$ 8,1	45,00 $\pm$ 6,3
Периферич-й РЛ	1,25 $\pm$ 0,25	12,13 $\pm$ 3,99	59,62 $\pm$ 5,80	10,62 $\pm$ 1,5	51,87 $\pm$ 5,9
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	>0,05

Примечание: М-средне-арифметическое значение показателя, m–ошибка среднего значения

Таблица 3

Морфометрические характеристики клеточного микроокружения венул в строме легкого при хроническом бронхите и раке легкого

Вид сосуда	Показатели ( $M \pm m$ )				
	Фиброцит	Фибробласт	Лимфоцит	Плазмоцит	Макрофаг
ХБ	13,77 $\pm$ 2,54	35,77 $\pm$ 4,26	50,38 $\pm$ 6,11	4,07 $\pm$ 0,77	41,46 $\pm$ 1,9
Центральный РЛ	4,73 $\pm$ 0,90	54,18 $\pm$ 8,95	33,00 $\pm$ 6,62	12,45 $\pm$ 4,0	34,82 $\pm$ 5,1
Периферический РЛ	1,00 $\pm$ 0,27	13,00 $\pm$ 4,81	60,25 $\pm$ 6,15	8,62 $\pm$ 1,97	49,12 $\pm$ 5,2
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	<0,05

Примечание: М-средне-арифметическое значение показателя, m–ошибка среднего значения

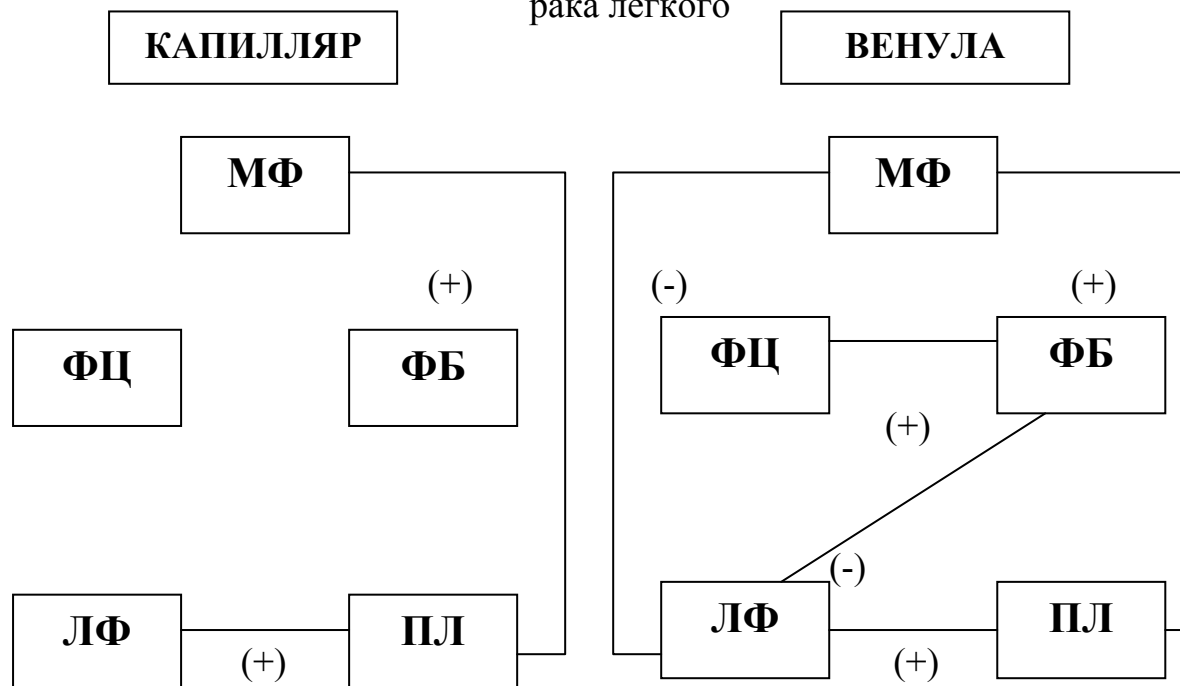
строме периферического РЛ около капилляров отмечается достоверно меньшее по сравнению с другими группами наблюдения количество фибробластов, в перикапиллярных зонах количественные показатели лимфоцитов при периферическом РЛ больше чем при центральном раке, а плазмоцитов меньше ( $p < 0,05$ ). При этом в непосредственной близости от венул

при периферическом РЛ (см. таблицу 3) показатели фибробластов достоверно уменьшаются как по сравнению с бронхитом, так и центральным РЛ ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в перивенулярных зонах периферического РЛ значительно больше лимфоцитов и макрофагов по сравнению с центральным РЛ ( $p < 0,05$ ).

В тканях периферического РЛ наблюдается принципиально иной от центрального рака характер корреляций показателей клеточного микроокружения капилляров, который свидетельствует об относительной автономизации строомообразовательных процессов в области капиллярного отрезка микроциркуляторного русла (отсутствуют взаимосвязи показателей собственно соединительнотканых клеток между ними и другими элементами микроокружения), несмотря на увеличение количественных показателей лимфоцитов по сравнению с центральным РЛ (см. схему 1). Характер корреляций показателей элементов микроокружения вокруг венул документирует наличие прямых взаимосвязей фиброцитов и фибробластов, в то же время наличие обратных взаимосвязей между показателями фибробластов, лимфоцитов и макрофагов указывает на подавление строомообразовательных процессов при наличии значительного перивенулярного инфильтрата. При сравнении схем корреляций в различных группах наблюдения очевидно, что капиллярный и венулярный отрезки микроциркуляторного русла играют разную роль в морфогенезе стромального

Схема 1

Корреляционные взаимосвязи элементов микроокружения  
сосудов микроциркуляторного русла в тканях периферического  
рака легкого



Условные обозначения: МФ-макрофаг, ФЦ-фиброцит, ФБ-фибробласт, ЛФ-лимфоцит, ПЛ- плазмоцит. Характер корреляционной связи: (+)-прямой, (-)-обратный. Значимость коэффициентов корреляции на уровне  $p < 0,05$

компонента центрального и периферического РЛ: при центральном РЛ активные процессы формирования стромы происходят в основном в области капиллярного отрезка микроциркуляторного русла, а при периферическом РЛ капиллярный отрезок в этих изменениях не участвует, а в области веноулярного колена формообразование происходит, правда менее активно по сравнению с центральным РЛ, что связано, в том числе, с увеличением числа иммунокомпетентных клеток в периваскулярном инфильтрате.

Новые возможности открывает широкое применение иммуногистохимических исследований в патоморфологии. В нашем наблюдении иммуногистохимическое исследование сосудов микроциркуляторного русла и их клеточного микроокружения в тканях центрального и периферического РЛ показало, что при оценке экспрессии p53 чаще всего детекция выявляется в паренхиматозных клетках, она менее выражена в эндотелиальных клетках и фибробластах. Сравнение показателей данных клеток вокруг капилляров и венул показало отсутствие достоверных различий между ними, кроме показателей паренхиматозных клеток, которых в перивеноулярных зонах периферического рака оказалось достоверно больше. При оценке экспрессии Ki-67 отмечено, что чаще всего детекция выявляется в паренхиматозных клетках, реже всего – фибробластах, сравнительный анализ показателей данных клеток вокруг капилляров и венул показал отсутствие достоверных различий между ними. Не выявлено корреляционных взаимосвязей между показателями клеток экспрессирующих Ki-67 в центральном и периферическом РЛ. В тканях центрального РЛ в перикапиллярных зонах имеются прямые взаимосвязи показателей эндотелиальных клеток экспрессирующих p53 и показателей плазматических и лимфоцитов, увеличение количества фибробластов несущих p53 приводит к уменьшению числа фиброцитов и паренхимы (обратные взаимосвязи показателей). Важно, что имеется прямая корреляция показателей эндотелиальных клеток экспрессирующих p53 и пораженных лимфоузлов, а вокруг венул такая же взаимосвязь, но обратного характера. В тканях периферического РЛ вокруг капилляров имеются прямые корреляции показателей эндотелиоцитов, паренхиматозных клеток и фибробластов, дающих детекцию p53, а вокруг венул этих же показателей с показателями плазматических клеток, поэтому разные отрезки микроциркуляторного русла выполняют не только различную функцию в стромообразовании, но в совокупности с микроокружением, играют различную морфогенетическую роль при РЛ.

Большинство маркеров степени злокачественности и прогноза РЛ, как правило, определяются в эпителиальном компоненте. Нами предпринята попытка выявления определенной системы индивидуального прогноза, базирующейся на ретроспективном анализе особенностей взаимоотношений

сосудистого компонента коммуникационных систем и внутритканевых регуляторов, с локализацией карцином, характером лимфогенного метастазирования, морфометрическими и иммуногистохимическими характеристиками сосудистого компонента коммуникационных систем, а также данными корреляционного анализа (см. таблицу 4).

В основе предложенной системы индивидуального прогноза лежат результаты морфометрического и иммуногистохимического исследования сосудистого компонента коммуникационных систем. Уточнение особенностей взаимоотношений сосудистого компонента коммуникационных систем и внутритканевых регуляторов в опухолевой ткани, позволило объективно оценить не только роль и значение локализации рака во взаимосвязи с характером регионарного метастазирования, но и показать тканевые перестройки в опухолевой ткани. Показано, что в тканях центрального РЛ отмечается значительное содержание лимфоцитов, плазмоцитов и макрофагов в паракапиллярных зонах стромы опухоли по сравнению с тканями легкого при хроническом бронхите и периферическом РЛ, здесь же имеются

Таблица 4

Система факторов индивидуального прогноза РЛ

Показатели	Неблагоприятный прогноз определяют следующие факторы
1. Локализация РЛ	Центральная
2. Наличие лимфогенных метастазов	Наличие лимфогенных метастазов помимо внутригрудных лимфатических узлов
3. Морфометрические характеристики сосудистого компонента коммуникационных систем, данные корреляционного анализа	Значительное содержание лимфоцитов, плазмоцитов и макрофагов в паракапиллярных зонах стромы опухоли, корреляционные взаимосвязи обратного характера между показателями фибробластов, лимфоцитов и плазмоцитов.
4. Иммуногистохимические характеристики, данные корреляционного анализа	Значительное содержание эндотелиальных клеток, экспрессирующих p53 в капиллярах; прямые корреляционные взаимосвязи показателей эндотелиальных клеток, дающих детекцию p53 и показателей лимфоцитов и плазмоцитов, числа пораженных лимфоузлов

корреляционные взаимосвязи обратного характера между показателями фибробластов, лимфоцитов и плазмоцитов. Кроме того, выявлены эндотелиальные клетки, экспрессирующие p53 в капиллярах центрального РЛ

и прямые корреляционные взаимосвязи показателей эндотелиальных клеток, дающих детекцию p53 и показателей лимфоцитов и плазмоцитов, количества пораженных лимфоузлов. Следовательно, возможно выделение своеобразной прогностической триады, заключающейся в совокупной оценке локализации узлов опухоли, характера лимфогенного метастазирования, морфометрических и иммуногистохимических характеристик сосудистого компонента коммуникационных систем. Использование данной триады позволяет говорить о том, что наличие лимфогенных метастазов помимо внутрилегочных лимфатических узлов при центральной локализации РЛ, значительном содержании в перикапиллярных зонах лимфоцитов, макрофагов и плазмоцитов, а также в стенках данных капилляров эндотелиальных клеток, экспрессирующих p 53 определяют неблагоприятный прогноз карциномы.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Значительно меньшее содержание лимфоцитов ( $p < 0,05$ ) и изолированный характер корреляционных взаимосвязей показателей собственно соединительнотканых клеток в паравенулярных зонах по сравнению с паракапиллярными участками тканей легкого при хроническом бронхите свидетельствует о том, что вены с их клеточным микроокружением являются теми структурно-функциональными комплексами в составе сосудистого компонента коммуникационных систем, в которых изменения структурного гомеостаза протекают более медленно [2].

2. В тканях периферического РЛ наблюдается принципиально иной от центрального рака характер корреляций показателей клеточного микроокружения капилляров, который свидетельствует об относительной автономизации стромаобразовательных процессов в области капиллярного отрезка микроциркуляторного русла (отсутствуют взаимосвязи показателей собственно соединительнотканых клеток между ними и другими элементами микроокружения), несмотря на увеличение количественных показателей лимфоцитов по сравнению с центральным РЛ [1].

3. При сравнении схем корреляций в трех группах наблюдения с учетом данных иммуногистохимического исследования очевидно, что капиллярный и веноулярный отрезки микроциркуляторного русла играют разную роль в морфогенезе стромального компонента центрального и периферического РЛ: при центральном РЛ активные процессы формирования стромы происходят в основном в области капиллярного отрезка микроциркуляторного русла, а при периферическом РЛ капиллярный отрезок в этих изменениях не участвует, а в области веноулярного колена формообразование происходит менее активно по сравнению с центральным РЛ, что связано, в том числе, с увеличением числа иммунокомпетентных клеток в периваскулярном инфильтрате [4,5].

4. Процессы стромообразования и структурно-функциональная «активность» эндотелиальных клеток в перикапиллярных зонах центрального РЛ влияют на морфогенез опухоли в целом, определяя прогрессию и соответственно худший прогноз для больных [5,6].

5. Особенности взаимоотношений расположения опухолевых узлов, в совокупности с морфометрическими и иммуногистохимическими характеристиками сосудистого компонента коммуникационных систем, а также с числом и локализацией лимфогенных метастазов составляют новую систему факторов индивидуального прогноза при раке легкого [1,2,3].

## Список работ опубликованных по теме диссертации

### Статьи в журналах

1. Окбах А.А., Голубев О.А., Дорошенко Р.В. Морфометрические характеристики немелкоклеточного рака легкого у мужчин //Проблемы здоровья и экологии.-2005.-№3 (5).-С.62-65.
2. Окбах А.А., Голубев О.А., Дорошенко В.В. Иммуногистохимические характеристики как один из возможных прогностических маркеров рака легкого //Проблемы здоровья и экологии.-2005.-№3 (5).-С.65-68.
3. Дорошенко Р.В., Голубев О.А., Ачинович С.Л. Клинико-морфологическая характеристика рака легкого у населения Гомельской области //Проблемы здоровья и экологии.-2005.-№3 (5).-С.68-71.

### Материалы научных конференций

4. Окбах А.А., Голубев О.А., Дорошенко Р.В. Значение возраста, пола, объема оперативных вмешательств у больных немелкоклеточным раком легкого //Актуальные проблемы медицины. Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 15-ой научной сессии ГоГМУ, посвященные 60-летию Победы в Великой Отечественной войне (18-20 мая 2005 г., г.Гомель). Вып.6.-Гомель: Изд-во ГоГМУ, 2005.-Т.3.-С.57-60.
5. Окбах А.А., Голубев О.А., Дорошенко Р.В. Характер лимфогенного метастазирования при немелкоклеточном раке легкого //Актуальные проблемы медицины. Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 15-ой научной сессии ГоГМУ, посвященные 60-летию Победы в Великой Отечественной войне (18-20 мая 2005 г., г.Гомель). Вып.6.-Гомель: Изд-во ГоГМУ, 2005.-Т.3.-С.60-62.
6. Окбах А.А., Голубев О.А., Дорошенко Р.В. Клинико-морфологические особенности немелкоклеточного рака легкого //Актуальные проблемы медицины. Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 15-ой научной сессии ГоГМУ, посвященные 60-летию Победы в Великой Отечественной войне (18-20 мая 2005 г., г.Гомель). Вып.6.-Гомель: Изд-во ГоГМУ, 2005.-Т.3.-С.62-64.



## РЭЗЬЮМЕ

### ДАРАШЭНКА РАМАН ВІКТАРАВІЧ

**“Роля сасудаў мікрацыркулятарнага русла і іх узаемаадносін з унутрытканкавымі рэгулятарамі ў марфагенезе і прагнозе рака лёгкага”**

**Ключавыя словы:** рак лёгкага, марфагенез, камунікацыйныя сістэмы, прагноз.

**Аб’ект і прадмет даследвання:** фрагменты тканкі лёгкіх хворых хранічным бронхітам і тканкаў цэнтральнага і перыферычнага рака лёгкага.

**Мэта работы:** вызначыць ролю сасудістага кампанента камунікацыйных сістэм і яго ўзаемаадносін з унутрытканкавымі рэгулятарамі ў марфагенезе і прагнозе рака лёгкага”.

**Метады даследвання:** гісталагічны, марфаметрычны і імунагістахімічны метады, а таксама колькасны і якасны аналіз узаемаадносін элементаў сасудістага кампанента “камунікацыйных сістэм”.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:**

Новымі з’яўляюцца выяўляльныя канкрэтныя ўзаемадзеянні структурных элементаў сасудістага кампанента камунікацыйных сістэм пры РЛ. Упершыню выяўлены крытэрыі, характэрызуючыя этапы марфагенеза РЛ рознай лакалізацыі, атражаючыя магчымасці прагрэсіі пухлін. Упершыню сфармулявана сістэма індывідуальнага прагноза, улічваючая не толькі клінічна-марфалагічныя даныя, але і асаблівасці міжклеткавых узаемадзеянняў у перываскулярных зонах РЛ.

**Ступень выкарыстання:** у выніку праведзенага даследвання паказана, што ўзаемасувязь паміж марфаметрычнымі параметрамі сасудістага кампанента камунікацыйных сістэм, паказчыкамі функцыянальнай актыўнасці клетак гэтых структурна-функцыянальных комплексаў удакладняе ролю парушэнняў іх узаемаадносін у прагрэсіі рака лёгкага, што неабходна выкарыстоўваць пры дыягностыцы і ацэнкі вынікаў лячэння рака лёгкага ў клініцы. Колькасны аналіз марфаметрычных і карэляцыйных паказчыкаў, дапоўнены імунагістахімічнымі данымі, з’яўляецца надзейным крытэрыям ацэнкі біялагічных патэнцый пухліны. Урачам-онкамарфологам рэкамендована новая сістэма індывідуальнага прагноза, якая у вызначанай меры павышая аб’ектыўнасць і інфарматыўнасць даследвання, таму што базіруецца на існуючых у пухліннай тканкі ўзаемаадносінах марфаметрычных паказчыкаў.

**Галіна выкарыстоўвання:** у вучэбным працэсе на кафедры паталагічнай анатоміі, у практычнай дзейнасці паталагаанатамічных бюро.

## РЕЗЮМЕ

### ДОРОШЕНКО РОМАН ВИКТОРОВИЧ

**«Роль сосудов микроциркуляторного русла и их взаимоотношений с внутритканевыми регуляторами в морфогенезе и прогнозе рака легкого»**

**Ключевые слова:** рак легкого, морфогенез, коммуникационные системы, прогноз.

**Объект и предмет исследования:** фрагменты ткани легких больных хроническим бронхитом и тканей центрального и периферического рака легкого.

**Цель работы:** Определить роль сосудистого компонента коммуникационных систем и его взаимоотношений с внутритканевыми регуляторами в морфогенезе и прогнозе рака легкого.

**Методы исследования:** гистологический, морфометрический и иммуногистохимический методы, а также количественный и качественный анализ взаимоотношений элементов сосудистого компонента «коммуникационных систем».

**Полученные результаты и их новизна:**

Новыми являются выявленные конкретные взаимодействия структурных элементов сосудистого компонента коммуникационных систем при РЛ. Впервые выявлены критерии, характеризующие этапы морфогенеза РЛ разной локализации, отражающие возможности прогрессии опухоли. Впервые сформулирована система индивидуального прогноза, учитывающая не только клиническо-морфологические данные, но и особенности межклеточных взаимодействий в периваскулярных зонах РЛ.

**Степень использования:** В результате проведенного исследования показано, что взаимосвязь между морфометрическими параметрами сосудистого компонента коммуникационных систем, показателями функциональной активности клеток этих структурно-функциональных комплексов уточняет роль нарушений их взаимоотношений в прогрессии рака легкого, что необходимо использовать при диагностике и оценке последствий лечения рака легкого в клинике. Количественный анализ морфометрических и корреляционных показателей, дополненный иммуногистохимическими данными является надежным критерием оценки биологических потенций опухоли. Врачам-онкоморфологам рекомендована новая система индивидуального прогноза, которая в определенной мере повышает объективность и информативность исследования, так как базируется на существующих в опухолевой ткани взаимосвязях морфометрических показателей.

**Область применения:** в учебном процессе на кафедрах патологической анатомии, в практической деятельности патологоанатомических бюро.

**RESUME of  
DARASHENKA RAMAN VICTOROVICH**

**«The role of vessels of microcirculation channel and their mutual relations with interstitial regulators in morphogenesis and the forecast of cancer of lung»**

**Key words:** cancer of lung, morphogenesis, communication systems, the forecast.

**Object and subject of research:** fragments of tissue of lungs of patients ill with chronic bronchitis and tissues of the central and peripheral cancer of lung.

**Aim of work:** to determine a role of a vascular component of communication systems and its mutual relations with interstitial regulators in morphogenesis and the forecast of cancer of lung.

**Methods of research:** histological, morphometrical and immunohistochemical methods and also the quantitative and qualitative analysis of mutual relations of elements of a vascular component of "communication systems".

**The received results and their novelty:**

The revealed concrete interactions of structural elements of a vascular component of communication systems are new at cancer of lung. For the first time the criteria are revealed describing the stages of morphogenesis of cancer of lung of different localization, reflecting the opportunities of progression of a tumour. For the first time the system of the individual forecast is formulated taking into account not only clinical and morphological data, but also features of intercellular interactions in perivascular zones of cancer of lung.

**Degree of use:** as a result of the carried out research it is shown, that the interrelation between morphometrical parameters of a vascular component of communication systems, parameters of functional activity of cells of this structurally – functional complexes specifies a role of affect of their mutual relations in progression of cancer of lung, that it is necessary to use at diagnostics and an estimation of consequences of treatment of cancer of lung in a clinic. The quantitative analysis of morphometrical and correlation parameters, added of immunohistochemical data is reliable criterion of an estimation of biological potentialities of a tumour. The new system of the individual forecast is recommended to oncomorphologists which in the certain measure raises objectivity and informativity of researches as it is based on interrelations of morphometrical parameters existing in a tumoral tissue.

**Scope:** in educational process on faculties of pathological anatomy, in practical activities of pathologoanatomic bureaus.