2. Williams G.H., Stoeber K., Thomas G.A., Williams E.D. Dysregulation of MCM replication lisensing factors in cancer of self renewing, stable and permanent tissuees. J Cell Science, 2002, 115: 1547-1555.

Реферати

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПАПИЛЛЯРНЫХ КАРЦИНОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДЕТЕЙ С РАЗНЫМИ ИНВАЗИВНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Зурнаджи Л.Ю.

С помощью непрямой иммунопероксидазной реакции з антителами к предрепликационному комплексу mcm2 и маркеру пролиферации Ki67 проведено исследование потенциальных и наявных пролиферативных возможностей главных гистологических подтипов (папилярного, фолликулярного и солидного) папиллярных тиреоидных карцином (ПТК) детей с отсутствием метастазов (1 группа - N0M0) и наличием регионарных и отдаленных метастазов (2 група - N1M1). Установлено, что при наличии метастазов имело место значительное увеличение потенциальных пролиферативных возможностей клеток ПТК солидного строения, причем как в зонах инвазивного роста, так и в центральных участках. Кроме того, в ПТК солидного строения группы N1M1 существенно ослаблялся процесс блокирования клеток на стадии перехода к S-фазе, особенно в зонах инвазивного роста, - на что указывало значительное снижение соотношения процента ядер, позитивных к mcm2, к проценту ядер, позитивных к Ki67. Выяснение такого соотношения может иметь определенное прогностическое значение.

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярная карцинома, дети.

IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF PROLIFERATIVE CAPACITIES OF CHILDHOOD PAPILLARY THYROID CARCINOMAS WITH DIFFERENT INVASIVE PROPERTIES

Zurnadzhy L.Yu.

Using indirect immunoperoxidase reaction with antibodies to prereplication complex mcm2 and proliferation marker Ki67, a study was carried out, of potential and present proliferative capacities of main histological subtypes (papillary, follicular, and solid) of papillary thyroid carcinomas (PTC) in children without metastases (group 1: N0M0) and with regional and distant metastases (group 2: N1M1). It has been established that the presence of metastases was associated with a significant increase in potential proliferative capacities of PTC of solid structure, and this both in areas of invasive growth and in central areas. Besides, in PTC of solid structure of group N1M1 the process of cell blocking at the stage of transition to S-phase - especially in areas of invasive growth - was considerably impaired, which was evidenced by a significant decrease in the ratio of percentage of nuclei being positive to mcm2 to the percentage of nuclei being positive to Ki67. Determination of this ratio may be of certain prognostic value.

Key words: thyroid gland, papillary carcinoma, children.

УДК 616. 233:615.81

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АЛЬВЕОЛЯРНО-ВИСТИЛКОВОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ

Ю.В. Курипко, Н.В. Ройко, С.А. Проскурня
ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи № 01060003236.

Підвищення частоти випадків раку бронхів являється в даний час загальновизнаним фактом, при цьому збільшується кількість рідкісних його гістологічних типів [5, 6]. Згідно міжнародної гістологічної класифікації пухлин легенів альвеолярно-вистилковий тип раку не виділяється в окрему групу, оскільки постійно зустрічається разом з бронхіолярним типом аденокарциноми [1]. Пухлини бронхів в даний час виявляються ще в порівняно пізній стадії їх розвитку, що знижує можливість операційного втручання і післяопераційну виживаємість. Пізній діагноз раку у великій мірі пояснюється тим, що захворювання не має характерної симптоматології не лише в початкових стадіях, коли рак може розвинутися без симптомів, але навіть і в більш прогресуючих стадіях, коли симптоми є спільними для самих різних захворювань легень і плеври [2, 3].

Таким чином, постановка діагнозу запізнюється: моментом же, коли лікувальне втручання є ефективни, має бути момент, при якому хвороба протікає ще асимптоматично, або в усякому разі виявляється тільки підозрілими на рак елементами, які можуть бути правильно інтерпретовані тільки шляхом поглиблених кваліфікованих досліджень [4].

Метою роботи було визначення особливостей гістологічної будови альвеолярно-вистилкового типу раку легень.

Матеріал і методи дослідження. Матеріалом дослідження послужили пухлинні утворення, що взяті із операційного матеріалу легенів у чотирьох оперованих хворих та двох померлих.

В роботі поряд зі звичайними гістологічними методами забарвлення, такими як гематоксилін-еозином, пікрофуксином за ван-Гізон, найбільш інформативною в плані діагностики альвеолярно-вистилкового раку легенів виявилось комбіноване забарвлення фуксилін-пікрофуксином за способом Харта з дофарбуванням за ван-Гізон, а також забарвлення на еластику за способом Вейгерта та ШИК-альціановим синім + по Бергману.

Результати дослідження та їх обговорення. У трьох випадках в структурі пухлин поряд із невеликими полями бронхоальвеолярної аденокарциноми зустрічаються масивні поля альвеолярно-вистилкового раку. Вони локалізуються в кортікальних відділах легенів поблизу вісцеральної плеври. При цьому в плевральній порожнині утворюється серозно-геморагічний плеврит, який призводить до колапсу легені. В одному випадку альвеолярно-вистилковий рак виникав на фоні казеозної пневмонії з наявністю гігантських клітин Пирогова-Лангханса. При гістологічному та гістохімічному досліджені розрізняються два види в альвеолярно-вистилкового раку: власне альвеолярно-вистилковий рак і рак із клітин Клара, котрі часто між собою поєднуються.

В залежності від особливостей аерації респіраторних бронхіол слід розрізняти два види гістологічних типів альвеолярно-вистилкового раку.

В ділянках зниженої аерації легенів, очевидно, обумовлених обтурацією просвіту бронхіол раковими комплексами, відмічається спадіння ацинусів по типу ателектаза. При цьому просвіти альвеол спалі та заповнені атиповими раковими комплексами. Міжальвеолярні перетинки потовщені за рахунок гіперплазії еластичних волокон, що місцями розвлокнені, проте не зруйновані раковими клітинами. Просвіти легеневих венул різко розширені та заповнені сладжованими еритроцитами, що накладаються один на одного у вигляді монетних стовпчиків. Стінка легеневої венули представлена еластичними гофрованими та розпушеними волокнами, забарвленими в чорний колір. Гладком'язові поодинокі клітини судинної стінки забарвлюються у темно-коричневий колір. Слід відзначити, що на відміну від артеріол, в яких еластичні волокна утворюють дві еластичні мембрани: внутрішню та зовнішню, між якими розміщується гладком'язовий шар, у венулах еластичні волокна переплітаються між собою.

Отже, в ділянках ателектазу легеневої тканини інвазивний ріст альвеолярно-вистилкового раку виражений слабо, очевидно, як за рахунок потовщення міжальвеолярних перегородок, так і за рахунок тканинної гіпоксії, при якій сгладжування еритроцитів у просвіті венул спричиняє некробіотичні процеси в атипових ракових клітинах.

Дещо по-іншому відбувається інфільтративний ріст альвеоляно-вистилкового раку в ділянках дизателектазу, тобто часткової аерації альвеол. Так, в цих ділянках просвіти альвеол розширені та заповнені атиповими раковими клітинами, серед яких зустрічається значна кількість фігур мітозу. Іноді виявляються багатоядерні атипові клітини, котрі виникають за рахунок затримки телофази та ендомітозу. Отже, в порівнянні з ділянками ателектазу, в ділянках дизателектазу визначається висока проліферативна активність ракових клітин. Крім того, ракові клітини в ділянках дизателектазу мають властивість до значного інфільтративного росту. Про це свідчить руйнування атиповими клітинами стінки альвеол, що проявляється розпушенням еластичних волокон, їх фрагментацією та еластолізом, тобто руйнування до окремих Харт-позитивних глибок. При цьому навколо вогнищ деструкції еластичних волокон зустрічаються запальні інфільтрати. Останні у вигляді нейко- та лімфоцитів виявляються у периваскулярному просторі навколо гіперемованих легеневих вен, хоча в ділянках дизателектазу м'язовоеластичний шар легеневої вени дещо потовщується за рахунок запальної інфільтрації і розрихлюється.

В ділянках дизателектазу альвеолярно-вистилковий рак характеризується більшою проліферативною активністю та інфільтративним ростом, ніж в ділянках ателектазу. Це, очевидно, зумовлено не тільки кращою аерацією при дизателектазі, але й більш кращою васкуляризацією у системі легеневих вен, в яких кров в більшій мірі насичена киснем, ніж в легеневих венах ділянок ателектазу легень. У відповідь на інвазивно-деструктивний ріст альвеолярно-вистилковго раку в мікросудинах легенів виникає запальний процес у вигляді дифузної лімфолейкоцитарної інфільтрації. Очевидно, що саме запалення частково блокує інвазію раковими клітинами і зумовлює пролонгований перебіг альвеолярно-вистилкового раку у клініці. Не менш важливим у тривалому хронічному перебігу альвеолярно-вистилкового раку легень являється виявлена нами реакція атипових альвеолярних макрофагів. Останні розміщуються у просвіти альвеол і прилягають до атипових ракових клітин, що вистилають стінку альвеол і нагадують альвеолоцити II типу. Цитоплазма альвеолярних макрофагів має бузковий пінистий вигляд. Вона містить два, три або чотири ядра різної форми та величини з дрібно-глибчастим гетерохроматином, який свідчить

про функційну активність цих клітин. Атипові ракові клітин що нагадують альвеолоцити II типу в ділянках альвеоли, що не контактують з альвеолярними макрофагами мають чіткі апікальні поверхні і перпендикулярно розміщені до базальної мембрани ядра. В тих же ділянках альвеоли, де ракові клітини контактують з альвеолярними макрофагами спостерігається їх дизкомплектація з формуванням солідних комплексів. Слід відзначити, що цитоплазма ракових клітин не має чітких контурів, а ядра місцями зморщуються (каріопікноз), а іноді частково або повністю розчиняються (каріолізис). Навколо некробіотичних процесів, які виявляються у ракових клітинах зустрічається перифокально-запальна інфільтрація у вигляді скупчення лейкоцитів та плазмоцитів.

Таким чином, при альвеолярно-вистилковому раку легенів існує захисна реакція організму, що проявляється не тільки запальним процесом у вигляді гіперергічної реакції негайного типу (наявність лейкоцитарно-плазмоцитарних інфільтратів), а також реакцією альвеолярних макрофагів у вигляді гіперергічного реактивного процесу сповільненого типу.

В бронхіолах вказаний гістологічний варіант альвеолярно-вистилкового раку при комбінованому забарвленні пікрофуксин-фукселіном за способом по Харту + ван-Гізон відрізняється наявністю перехідного атипового епітелію. Цитоплазма цього епітелію забарвлюється у помаранчево-коричневий колір, а ядра мають темно-коричневий колір. В той час, як еластичний каркас та супроводжуючі його судини мають темно фіолетовий колір. Слід відзначити, що бронхіальна артерія, яка супроводжує відповідну бронхіолу, має двоконтурну еластичну мембрану і в просвіті містить гіаліновий тромб, навколо якого спостерігається незначна лімфолейкоцитарна інфільтрація. Місцями еластична мембрана бронхіоли руйнується за рахунок інвазії раковими клітинами, формуючи солідні комплекси. Проте, на місці збереженого еластичного каркасу бронхіоли ракові клітини зберігають перехідно-клітинну структуру.

Вказана перехідно-клітинна будова атипового епітелію краще виявляються у ділянках його інвазії в альвеоли при забарвленні на еластику за способом Вейгерта. При цьому спостерігається чітко виражений еластичний каркас альвеоли, в просвіті якої виявляються як десквамовані, так і ракові клітини із незначно зміненими дистрофічними процесами. Останні чергуються з незміненими як інтерфазними, так і мітотичними клітинами й формують стовпчики перехідно-клітинного епітелію, в якому клітини розміщуються на різній відстані від базальної мембрани. Враховуючи, що перехідно-клітинний епітелій вистилає поверхні тих органів, котрі постійно скорочуються або розслаблюються, можна вважати, що стовбчасте розташування атипових клітин при альвеолярно-вистилковому раку легенів в альвеолах зумовлене постійним скороченням останніх при диханні.

Проведене гістохімічне дослідження ШИК-альціановим синім + по Бергману ділянок альвеолярно-вистилкового раку з перехідно-клітинною будовою вказує, що в ньому знаходяться куполоподібні клітини Клара. Останні на апікальній поверхні містять блідо-рожеві підвищення цитоплазми. Клітини Клара розміщуються вздовж базальної мембрани поряд із альвеолоцитами II типу. Проте, на відміну від них мають менше ядро та більшу цитоплазму

Більш детальна будова клітин Клара одержана при імерсійному збільшенні мікроскопа. Встановлено, що при комбінованому забарвленні ШИК-альціановим синім + по Бергману клітина Клара має двоконтурну будову цитоплазми. Перший, більш світлий рожевий округлий контур розміщується навколо ядра. Другий контур цитоплазми має півмісяцеву форму і накладується у вигляді шапочки на перший контур. В другому контурі клітин Клара цитоплазма має бузковий колір і містить мілкі поодинокі зерна. Останні, очевидно, являються нейросекреторними гранулами, які характерні для клітин Клара, котрі по особливостям цитодиференціювання відрізняються від альвеолоцитів II типу.

Підсумок

Результати мікроскопічного дослідження свідчать про те, що по гістологічним даним альвеолярно-вистилкового раку легенів, на нашу думку, слід розрізняти як власне альвеолярно-вистилковий рак, що містить переважно альвеолоцити II типу, так і рак із клітин Клара.

Перспективи подальших досліджень в даному напрямку. *В подальшому планується порівняння обох варіантів раку в плані їх більш злоякісного перебігу.*

Література

1. ВОЗ, серия № 251. Борьба против рака. Первый доклад комитета экспертов. – Женева, 1964, 1981
2. Гасюк А.П. Морфология бронхогенного рака с позиций онтогенетической дифференцировки эпителия легкого: Автореф. Д-ра мед. Наук / Полтава, 1989.- 28 с.
3. Наста М , Эскенази А, Стойка Э. Бронхогенные опухоли. – Бухарест, 1963.- 450 с.
4. Пальцев М.А., Аничков М.Н. Атлас патологии опухолей человека.- М.: Мед., 2005.- С. 382-397.
5. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство/ Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольянинова, Д.С. Саркисова - М.: Мед, 1982.- 511 с.
6. Travis W.D. et al. (Eds). Typing of Lund and Pleural Tumors.- Berlin, Heidelberd:Springer Verlag, 1999 - 371 p.

Реферати

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АЛЬВЕОЛЯРНО-ВЫСТИЛОЧНОГО РАКА ЛЕГКИХ

Курилко Ю.В., Ройко Н.В., Проскурня С.А.

В результате проведенного исследования установлено, что при альвеолярно-выстилочном раке определяются два гистологических варианта: собственно альвеолярно-выстилочный рак и рак из клеток Клара. Последний имеет более злокачественное клинико-морфологическое течение.

Ключевые слова: альвеолярно-выстилочный рак, рак из клеток Клара.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF ALVEOLAR-COVERING SHRINE OF LUNGS

Kurilko Yu.V., Royko N.V., Proskurnya S.A.

It is set as a result of the conducted research, that at an alveolar-covering cancer two histological variants are determined, actually alveolar-covering cancer and cancer from Clar cells. The last has more malignant kliniko-morphological flow.

Keywords: alveolar-covering cancer, cancer from Clar cells.

УДК: 615.373.3-02(ГА-40):611.1:616-006.6-033.2:57.081.4:616-006.001.5

ВПЛИВ ІМУНОПРЕПАРАТУ ГА-40 НА НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦІЮ, МЕТАСТАЗУВАННЯ ТА РІВЕНЬ VEGF НА МОДЕЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ПУХЛИН

С. А. Лисенко, К.О. Галахін, Т.В. Гордієнко
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Державна установа "Інститут раку" МОЗ України, Київ

Дослідження проведені в рамках планової науково-дослідної роботи кафедри онкології ВНМУ ім. М.І. Пирогова: «Клініко-морфологічні аспекти діагностики, лікування та реабілітації хворих на злоякісні новоутворення (№ держреєстрації 0104U002842).

На сьогодні відомо, що ангіогенез є одним із ключових етапів у метастатичному каскаді злоякісних пухлин [1]. Доведено, що існує лінійна залежність між пухлинною прогресією, об'ємом первинної пухлини та ступенем метастатичного ураження легенів і зростанням рівня фактора росту ендотеліальних клітин (VEGF) в сироватці крові експериментальних тварин [2]. Одним із основних активаторів росту та міграції ендотеліоцитів є вибірково діючий VEGF. Він відноситься до високоспецифічних цитокінів, підвищує проникність судинної стінки, індукує перебудову і дезорганізацію екстрацелюлярного матриксу пухлини [3]. А експресія самого фактора може опосередковано визначати швидкість росту пухлини і її здатність до метастазування [4].

Досить актуальним є пошук та дослідження впливу нових лікарських засобів на неоваскуляризацію, метастазування та рівень VEGF. Одним із таких препаратів є ГА-40 – комплекс рослинних поліпептидів, виділених із екстракту (1:40) Купени кільчастої. Доведено, що лікарський засіб ГА-40 по відношенню до клітин пухлини володіє цитостатичною активністю. Він є імунокоректором з вираженою дією на клітинний та гуморальний імунітет, імуномодулятором, та препаратом імунореабілітаційного типу. З 2007 року ГА-40 використовується в Україні при злоякісних новоутвореннях людини (дозвіл МОЗ України).

Метою роботи було вивчення впливу нового препарату ГА-40 на неоваскуляризацію, метастазування та рівень сироваткового VEGF у експериментальних тварин з карциномою легені Л'юїс та меланомою В16.

Матеріал і методи дослідження. Досліди виконані на 75 мишах лінії C57Bl/6 обох статей віком 8-10 тижнів. Експериментальні тварини були отримані з розводки віварію ІЕПОР імені Р.Е. Кавецького НАН України. Утримання та маніпуляції з тваринами проводили згідно біоетичних принципів. Досліди, які супроводжувались больовим синдромом, проводили з використанням тіопенталового наркозу. В якості експериментальних моделей метастазуючих пухлин використовували карциному легені Л'юїс, та меланому В16. Всім тваринам внутрішньом'язово в стегно перещеплювали суспензію $5x10^5$ пухлинних клітин. Миші були розподілені на дві великі групи. В першій було 38 тварин з карциномою Л'юїс: 20 контрольних та 18 тих, які лікувались препаратом ГА-40. В другій – 37 мишей з меланомою В16: 17 нелікованих та 20 тварин, які отримували досліджуваний препарат відповідно. ГА-40 починали вводити на 20-22 добу після перевивки при досягненні розміру пухлини 8-10 мм і продовжували щоденно протягом 10 діб внутрішньом'язово по 0,04 мкг/тварину (при рекомендованій дозі 2 мкг/кг маси тіла) на воді для ін'єкцій в об'ємі 0,1 мл. Через 5 діб після закінчення курсу лікування мишей виводили з експерименту під ефірним наркозом. Визначали об'єм пухлин, об'єм метастатичного враження легень, кількість метастазів по їх величині. Також проводили забір крові для отримання сироватки з подальшим визначенням рівня VEGF. Його проводили імуноферментним методом за допомогою