

внутриутробного развития существенно увеличивается длина основных стволов печеночных вен, внешний диаметр правой и средней вен. Положительные корреляции морфометрических параметров печеночных вен между собой и с размерами долей печени есть морфологической основой адекватного оттока крови от печени.

**Ключевые слова:** печеночные вены, морфометрия, плоды, корреляционный анализ.

Стаття надійшла 20.06.2010 р.

of the main trunks of the hepatic veins, the external diameter of the right and middle veins increase in the third trimester of the intrauterine development. The morphologic basis of an adequate blood outflow from the liver is positive correlations of the morphometric parameters of the hepatic veins among themselves and the sizes of the lobes of the liver.

**Key words:** hepatic veins, morphometry, fetuses, correlation analysis.

УДК: 616.225-006.04-018-071.3

Ю.А. Устюк, Ю.О. Веклич, О.А. Уваров  
ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

### ПРОМЕНЕВИЙ ПАТОМОРФОЗ ПЛОСКОКЛІТИННОГО РАКУ ГОРТАНІ

Механізми променевого патоморфозу в гетерогенних пухлинних комплексах плоскоклітинної карциноми гортані принципово відрізняються. Опромінення викликає некроз та резорбцію тіонін-позитивних «ракових перлин» шляхом перифокального ексудативного запалення. Променева терапія спричиняє руйнування ШИК-позитивних «ракових перлин» за механізмом індукованого опроміненням апоптозу. В ліпідвмісних клітинах, що формують суданові «ракові перлини» опромінення викликає переважно некробіотичні процеси. З останніх внаслідок ендомітозів утворюються гігантські одноядерні або багатоядерні клітини – «променеві химери», які персистуючи в умовах некробіозу в подальшому можуть викликати рецидиви плоскоклітинної карциноми гортані.

**Ключові слова:** механізм променевого патоморфозу, рак гортані.

*Публікація є фрагментом планової науково-дослідної роботи ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» «Вивчення закономірностей структурної організації внутрішніх органів в нормі та при патології», номер держреєстрації: 0106U003236.*

В структурі загальної захворюваності на злоякісні новоутворення рак гортані за різними даними посідає 4-8-ме місце та становить 1-8% від всіх локалізацій. Проте, в структурі онкооториноларингології карцинома гортані складає від 38% до 70%. До теперішнього часу первинна діагностика раку гортані в 60-70% випадків здійснюється несвоєчасно – на III-IV стадіях, що в свою чергу обумовлює радикальні підходи в лікуванні, а також високий рівень інвалідизації та смертності хворих [1; 3; 4; 5; 11]. Злоякісні новоутворення гортані в переважній більшості випадків представлені різними гістологічними типами плоскоклітинного раку [1; 10; 11; 20]. В сучасній онкології променева терапія являє собою важливий елемент лікування хворих із карциномою гортані [1; 2; 7; 11]. В зв'язку з цим, вивчення механізмів променевого патоморфозу плоскоклітинного раку гортані, тобто визначення основних морфологічних закономірностей постпроменевої трансформації пухлини являє собою актуальний та перспективний напрямок досліджень.

**Метою** роботи було вивчення променевого патоморфозу плоскоклітинного раку гортані.

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження проводились на операційному матеріалі – видалених органокомплексах гортані, які отримали після часткової або тотальної ларингектомії на другому етапі комбінованого лікування 27 хворих з III - IV стадією раку гортані. На першому етапі лікування всі хворі проходили курс дистанційної гамма-терапії із конвенціональним режимом фракціонування, тобто разовою осередковою дозою 2,0 Гр. до сумарної осередкової дози 60-66 Гр. В кожному випадку забір матеріалу проводився із різних ділянок пухлини, що дозволило вивчити особливості променевого патоморфозу в залежності від глибини інвазії плоскоклітинної карциноми гортані. Із отриманого матеріалу за загальноприйнятими методиками виготовляли препарати, які забарвлювались Шифф-реактивом з дофарбуванням тіоніновим синім, за способом Шабадша на глікоген з дофарбуванням гематоксиліном, а також суданом III на нейтральні жири з дофарбуванням гематоксиліном. Відповідно до поставленої мети, проведені імуногістохімічні дослідження з визначенням ступеня експресії онкопротеїну p53 (клон DO-7, «DakoCytomation»), антиапоптогенного протеїну bcl2 (клон 124, «DakoCytomation») та маркера проліферації Ki-67 (клон MIB-1, «DakoCytomation»). На іммерсійному збільшенні мікроскопа проводились цитогенетичні дослідження з визначенням типових форм патологічних мітозів. З метою вивчення постпроменевих процесів, що відбуваються на ультраструктурному рівні, проведена прицільна трансмісійна електронна мікроскопія ракових клітин.

**Результати дослідження та їх обговорення.** На підставі попередніх власних досліджень встановлено, що на III-IV клінічній стадії в ході пухлинної прогресії виникають мультицентричні комплекси низькодиференційованої плоскоклітинної карциноми гортані, які відрізняються за ступенем диференціювання клітин. В зв'язку з цим, в них формуються гетерогенні за гістохімічними властивостями «ракові перлини»: тіонін-позитивні, ШИК-позитивні (глікоген-вмісні) та суданофільні (ліпід-вмісні). За результатами власних досліджень встановлено, що механізми променевого патоморфозу в гетерогенних пухлинних комплексах плоскоклітинної карциноми гортані дещо відрізняються.

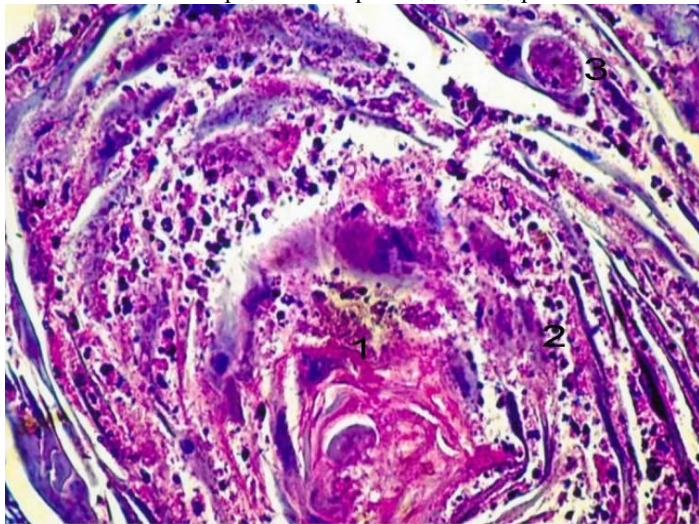


Рис. 1. Повне розсмоктування тіонін-позитивної «ракової перлини» при плоскоклітинній карциномі гортані. Стан після променевої терапії (СОД – 60 Гр.). 1. зруйнована центральна частина; 2. лізовані рогові лусочки; 3. зруйновані сегментоядерні лейкоцити. Заб. ШИК-реакція – тіоніновим синім. Зб. 40×10.

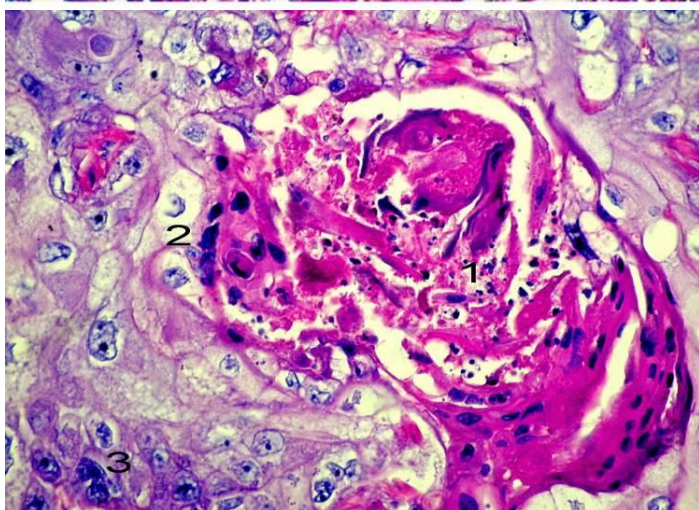


Рис. 2. Апоптоз клітин в глікоген-вмісній «перлині» при плоскоклітинній карциномі гортані. Стан після променевої терапії (СОД – 60 Гр.). 1. клітини з лізованими ядрами; 2. вакуолізовані клітини; 3. збережені ракові клітини. Заб. за способом Шабадша з дофарбуванням гематоксилином. Зб. 40×10.

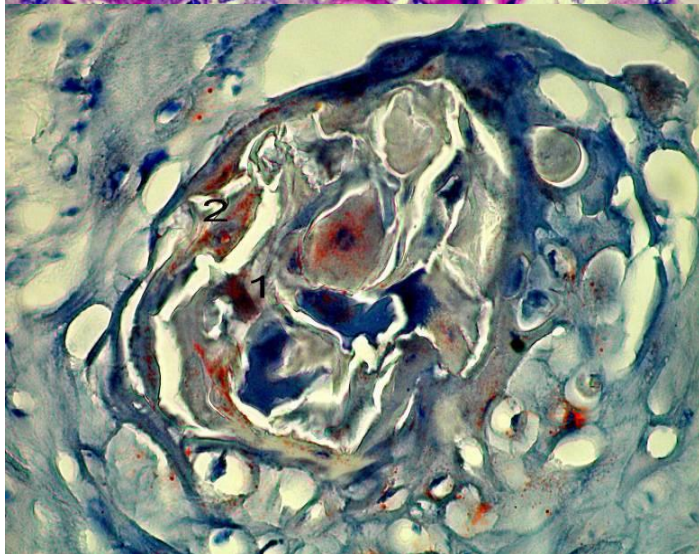


Рис. 3. Суданофільна «перлина» при плоскоклітинній карциномі гортані. Стан після променевої терапії (СОД – 60 Гр.). 1. жировий детрит в центрі «перлини»; 2. ліпід-вмісні лусочки. Заб. суданом III з дофарбуванням гематоксилином. Зб. 100×10.

Опромінення в більшості випадків спричиняє часткове або повне розсмоктування тіонін-позитивних «ракових перлин». При частковому лізисі в центрі «ракової перлини» зберігається спіралеподібний тіонін-позитивний осередок, навколо якого визначаються поодинокі лізовані рогові лусочки. При повному

розсмоктуванні руйнуються не тільки окремі рогові лусочки, але й центральна частина «перлини». Навколо «ракових перлин» визначаються пікнотичні або лізовані атипові клітини, в яких лише частково зберігаються контури цитоплазми та ядер. При цьому, даний процес супроводжується вираженою дифузною лімфо-лейкоцитарною інфільтрацією. Таким чином, розсмоктування тіонін-позитивних «ракових перлин» відбувається завдяки постпроменевому перифокальному ексудативному запаленню, яке супроводжується міграцією сегментоядерних лейкоцитів. В лізомах останніх містяться протеолітичні ферменти, які руйнують центральну частину «перлини», а також окремі рогові лусочки. Отже, лізис тіонін-позитивних «ракових перлин» відбувається завдяки некрозу (рис. 1). Останнє підтверджується результатами власних електронно-мікроскопічних та імуногістохімічних досліджень. Так, на ультраструктурному рівні в пікнотичних ядрах ракових клітин спостерігається маргінація гетерохроматину на дрібні агрегати, що характерно для некрозу. Крім того, в ракових клітинах визначається виражена експресія антиапоптогенного протеїну bcl2 та лише сліди експресії антионкогену p53. Згідно даним літератури [8; 12; 14; 15], такі особливості експресії імуногістохімічних маркерів свідчать, що руйнування тіонін-позитивних «ракових перлин» відбувається переважно за механізмом некрозу, а не індукованого опроміненням апоптозу.

На підставі власних досліджень встановлено, що опромінення переважно викликає апоптичні зміни в глікоген-вмісних клітинах, що формують ШИК-позитивні «ракові перлини». При цьому апоптоз клітин в «раковій перлині» завершується утворенням нерівномірних структур дезорганізованого ядерного детриту, а іноді – вапнуванням (петрифікацією) (рис. 2).

Відомо, що іонізуюче опромінення викликає пошкодження геному, при неможливості репарації якого антионкоген p53 індукує апоптоз та загибель клітини. Проте, згідно даним літератури [8; 13; 16; 17; 18; 19], в злоякісних новоутвореннях виявляється переважно мутантний тип антионкогену p53. Разом з тим, виражена експресія останнього, свідчить, що в окремих глікоген-вмісних ракових клітинах його онкосупресорна функція, очевидно, зберігається. В зв'язку з цим, результати власних імуногістохімічних досліджень демонструють, що основним механізмом смерті глікоген-вмісних ракових клітин є індукований опроміненням апоптоз. Активовані при апоптозі ендонуклеази руйнують ядра ракових клітин на чисельні фрагменти, а утворені апоптичні тільця в подальшому фагоцитуються без розвитку ексудативного запалення. Очевидно, що виникнення апоптозу також пов'язано із безпосереднім впливом опромінення на центріольний апарат ракових клітин. Пошкодження останнього спричиняє феномен К-мітозу, який відноситься до патологічних мітозів коліцинового типу та, згідно [6], викликає апоптоз клітин. На тлі апоптичних змін в глікоген-вмісних ракових клітинах спостерігається розростання сполучної тканини, яке очевидно являє собою адаптаційний процес та забезпечує ізоляцію окремих пухлинних комплексів. На підставі власних досліджень встановлено, що опромінення спричиняє некробіотичні процеси в ліпід-вмісних клітинах, що формують суданофільні «ракові перлини». Останні проявляються явищами білкової та внутрішньоклітинної жирової дистрофії. В зв'язку з цим, навколо суданофільних «ракових перлин» виявляються «перснеподібні» клітини з вакуолізованою цитоплазмою та ексцентрично розташованим пікнотичним ядром (рис. 3).

Електронно-мікроскопічні дослідження свідчать, що опромінення викликає ліпофанероз або декомпозицію в ліпід-вмісних ракових клітинах. Завдяки аутолітичним процесам, які виникають при декомпозиції, руйнуються гліколіпопротеїдні комплекси, що входять до складу внутрішньоклітинних органел та тонофібрил. Феномен декомпозиції, очевидно, пов'язаний із постпроменевими порушеннями оксидантно-антиоксидантних систем та з активацією певних ферментів клітини.

Проте, навіть після опромінення в деяких ліпід-вмісних ракових клітинах визначається експресія маркера Ki-67, що свідчить про збереження їх проліферативної активності. За результатами власних цитогенетичних досліджень встановлено, що в ліпід-вмісних клітинах часто спостерігається фрагментація (пульверизація) хромосом, а також моноцентричний мітоз. Згідно [6], в результаті таких форм патології мітозу виникають клітини з поліплоїдним набором. Останні можуть вступати в особливу форму мітозу – ендомітоз, внаслідок чого утворюються гігантські одноядерні або багатоядерні клітини, так звані «променеві химери». Згідно даним літератури [9; 10], індуковані опроміненням пошкодження в таких «променевих гігантах» компенсуються внутрішньоклітинними відновлювальними процесами. В зв'язку з цим, останні досить активно функціонують та проліферують. Очевидно, що персистуючи в умовах некробіозу, «променеві химери» в подальшому можуть викликати рецидиви плоскоклітинної карциноми гортані.

#### Висновки

1. Механізми променевого патоморфозу в гетерогенних пухлинних комплексах плоскоклітинної карциноми гортані принципово відрізняються.
2. Опромінення викликає некроз та резорбцію тіонін-позитивних «ракових перлин» шляхом перифокального ексудативного запалення.
3. Променева терапія спричиняє руйнування ШИК-позитивних «ракових перлин» за механізмом індукованого опроміненням апоптозу.
4. В ліпідвмісних клітинах, що формують суданофільні «ракові перлини» опромінення викликає переважно некробіотичні процеси. З останніх внаслідок ендомітозів утворюються гігантські одноядерні або багатоядерні клітини – «променеві химери», які персистуючи в умовах некробіозу в подальшому можуть викликати рецидиви плоскоклітинної карциноми гортані.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати дослідження в подальшому можна використати для вивчення ефективності променевої терапії плоскоклітинної карциноми гортані в аспекті її прогностичності.

#### Література

1. Абизов Р.А. Онкоотоларингологія. Лекції / Абизов Р.А. – К.: Книга плюс, 2001. – 272 с.
2. Андреев В.Г. Лучевое и комбинированное лечение рака гортани / В.Г. Андреев, Ю. С. Мардынский. – М.: Медицина, 1998. – 112 с.
3. Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 10 – «Рак в Україні, 2007-2008: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби» / Під ред. І.Б. Щепотіна. – [10-те видання]. – К.: Національний інститут раку, 2009. – 103 с.
4. Заболотний Д.І. Новоутворення гортані: клініка, діагностика, лікування (аналітично-синтетичний огляд авторефератів дисертацій) / Д.І. Заболотний // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 1997. – № 5. – С. 1–24.
5. Заридзе Д.Г. Канцерогенез / Заридзе Д.Г. – М.: Медицина, 2004. – 576 с.
6. Казанцева И.А. Патология митоза в опухолях человека / Казанцева И.А. – М.: Медицина, 1981. – 260 с.
7. Канаев С.В. Лучевая терапия злокачественных опухолей головы и шеи / С.В. Канаев // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 1 – С. 15–24.
8. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза / Б.П. Копнин // Биохимия. – 2000. – Т. 65. – С. 5–33.
9. Лушников Е.Ф. Лучевой патоморфоз опухолей человека / Лушников Е.Ф. – М.: Медицина, 1977. – 328 с.
10. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство для врачей в 2-х томах. [4-е изд., перераб.] / Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова. – М.: Медицина, 1993. – Т. 1. – 560 с.
11. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи / Пачес А.И. – М.: Медицина, 2000. – 467 с.
12. Чумаков П.М. Функция гена p53: выбор между жизнью и смертью / П.М. Чумаков // Биохимия. – 2000. – № 65. – С. 34–47.
13. Benard J. TP53 family members and human cancers / J. Benard, S. Douc-Rasy, J. C. Ahomadegbe // Hum. Mutat. – 2003. – Vol. 21, № 3. – P. 182–191.
14. Green D.R. Apoptotic pathways: the roads to ruin / D.R. Green // Cell. – 1998. – Vol. 94. – P. 695–698.
15. Levine A.J. P53, the cellular gatekeeper for growth and division / A.J. Levine // Cell. – 1997. – Vol. 88. – P. 323–331.
16. Prives C. The p53 pathway / C. Prives, P.A. Hall // J. Path. – 1999. – Vol. 187. – P. 112–126.
17. Sidransky D. Emerging molecular markers of cancer / D. Sidransky // Nat. Rev. Cancer. – 2002. – Vol. . P. 210–219.
18. Soussi T. Significance of p53 mutations in human cancer: a critical analysis of mutations at CpG dinucleotides / T. Soussi, C. Beroud // Hum. Mutat. – 2003. – Vol. 21. – P. 192–200.
19. The role of the p53 tumor suppressor gene in squamous cell carcinoma of the head and neck / J. Field, Z. Pavelic, D. Spandidos [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1993. – Vol. 119, № 10. – P. 1118–1122.
20. World Health Organization of Tumor's Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours / Eds. L. Barnes, J. Eveson, P. Richard, D. Sidransky. – Lyon : IARC Press, 2005. – 430 p.

#### Удосконалення

#### ЛУЧЕВОЙ ПАТОМОРФОЗ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОРТАНИ

Гасюк Ю.А., Веклич Ю.С., Хавер А.А.

Механизмы лучевого патоморфоза в гетерогенных комплексах плоскоклеточной карциномы гортани принципиально отличаются. Лучевая терапия вызывает некроз и резорбцию тионин-положительных «раковых жемчужин» путем перифокального экссудативного воспаления, а также разрушение ШИК-положительных «раковых жемчужин» по механизму индуцированного облучением апоптоза. В липид-содержащих клетках, которые формируют суданофильные «раковые жемчужины», облучение вызывает некробиотические процессы. Из них вследствие эндомитозов образуются гигантские одноклеточные или многоклеточные клетки – «лучевые химеры», которые в дальнейшем могут вызывать рецидивы плоскоклеточной карциномы гортани.

**Ключевые слова:** механизмы лучевого патоморфоза, рак гортани.

Стаття надійшла 16.06.2010 р.

#### RAY PATHOMORPHOSIS OF SQUAMOUS CELL CANCER OF LARYNX

Gasyuk Y.A., Veklich Y.S., Haver O.A.

As a result of the conducted complex morphological researches it is set, that mechanisms of ray pathomorphosis in heterogenic complexes of squamous-cell carcinoma of larynx are different on principle. Radiation therapy causes necrosis and resorption of thionin-positive «cancer pearls» by perifocal exsudate inflammation, and also destruction of PASK-positive «cancer pearls» on the mechanism of indicated an irradiation apoptosis. In lipid-contained cells which form sudanophil «cancer pearls», an irradiation causes necrobiotic processes. From them giant uninuclear or multinuclear cells – «radiation chimeras» which can cause the recidives of squamous-cell carcinoma of larynx in future appear because of endomitosis.

**Keywords:** mechanisms of ray pathomorphosis, cancer of larynx.