

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

3. Blann A.D. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2000. – Vol. 11, № 7. – P. 623-630.

4. Гавриленко А.В., Шабалтас Е.Д. Состояние микроциркуляции при реперфузионном синдроме после реконструктивных операций на сосудах нижних конечностей // Хирургия. – 2003. – № 2. – С. 62.

5. Ciuffetti G., Pasqualini L., Lombardini R., Mannarino E. Role of leucocytes in critical limb ischaemia // International Angiology. – 2005. – Vol. 14, № 1. – P. 179.

6. Blann A.D. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2000. – Vol. 11, № 7. – P. 623-630.

LEYKOFEREZ IN THE PROPHYLAXIS OF SYNDROME OF SYSTEM INFLAMMATORY ANSWER

©L.Ya. Kovalchuk, I.K. Venger, O.A. Yakymchuk, I.V. Chepil

Terнопil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

SUMMARY. The article shows dynamic of systemic inflammatory response data and endotoxycosis data in patient with atherosclerotic obliteration of arteries undergoing leykopheresis before the surgical treatment. It was established positive effect of leykopheresis procedures in decreased signes of systemic inflammatory response.

KEY WORDS: systemic inflammation response syndrome, leykopheresis, oblitative atherosclerosis.

УДК 616.33-006.06-018

ВПЛИВ СТРОМАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА НА ІНВАЗИВНІ ЯКОСТІ РАКУ ШЛУНКА

©І.А. Колеснікова, Р.Б. Кондратюк, Н.М. Сургай

Донецький національний медичний університет імені М. Горького

РЕЗЮМЕ. На 194 випадках раку шлунка вивчали особливості строми, клітинної інфільтрації у різних типах раку та при різних макроскопічних формах його. Є зв'язок між макроскопічною формою пухлин та кількістю строми в них, в майже 50 % випадків з нехарактерною для даного типу пухлин макроскопічною формою (інфільтрату для кишкового типу та виразки для дифузного типу) зустрічається і нетиповий вміст строми у пухлині. На кількість строми можуть впливати клітини інфільтрату та особливо макрофаги, що, мабуть, обумовлює їх зв'язок з макроскопічною формою раку шлунка та призводить до посилення інвазивних властивостей. Частота інвазії судин у пухлині залежить як від гістологічного типу раку, збільшується від кишкового типу (20,3 %) до дифузного типу (34,7 %) й змішаного (43,3 %), так і від макроскопічної форми раку шлунка, зростаючи від вузла (12,9 %) до інфільтративної форми (37 %).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: рак шлунка, строма, клітинна інфільтрація, інвазія.

Вступ. Рак шлунка залишається однією з частих причин онкологічної смертності (10,4 %) і за цим показником рак шлунка поступається лише раку легень [5]. Тому вивчення морфології раку шлунка, факторів, що впливають на інвазивну активність різних типів раку шлунка, залишається актуальним на сучасному етапі.

Мета дослідження – встановлення співвідношень між кількістю строми, виразністю клітинної інфільтрації та інвазивністю при різних типах і макроскопічних формах раку шлунка.

Матеріал і методи дослідження. Матеріалом для дослідження були шлунки від 194 хворих на рак шлунка, серед яких 95 випадків (48,9 %) дифузного типу, 69 випадків (35,6 %) кишкового типу та 30 випадків (15,5 %) змішаного типу. Парафінові зрізи фарбували гематоксиліном та еозином. Для вияву колагенових волокон користувались фарбуванням пікрофуксином за ван Гізоном. Функційна активність клітинного

інфільтрату в стромі визначалась виявленням активності кислій фосфатази, естерази методом азосполучення та активності пероксидази з діамінобензидином у поліморфноядерних лейкоцитах.

Результати й обговорення. Проведені дослідження показали, що більшість раку шлунка дифузного типу мала будову поліморфноклітинного раку з перснеподібними клітинами (41 %), інколи спостерігались ділянки низькодиференційованої аденокарциноми, солідного або слизового раку. Кишковий тип раку у 28,6 % мав будову тільки високодиференційованої аденокарциноми, тоді як в інших випадках (71,4 %), крім того, на окремих ділянках був нижчий ступінь диференціювання, навіть недиференційованої карциноми (25 спостережень) в зоні інвазії, що розцінено як результат прогресування пухлини. Змішаний тип раку шлунка за гістологічною будовою частіше мав поєднання аденокарциноми різного ступеня диференціювання з недифе-

ренційованим поліморфноклітинним, перснеподібним або солідним раком.

У всіх випадках дифузного типу раку шлунка пухлина у слизовій оболонці мала низьку кількість стромы. У підслизовій основі, м'язовому та субсерозному шарі у переважній більшості випадків стромы було багато (97,2 %). Строма була із значною кількістю фібробластів та помірним накопиченням колагену в ній. Від малої до помірної кількості стромы у пухлині частіше зустрічалась при екзофітних формах раку шлунка кишкового типу (95 %) та змішаного типу (100 %). Серед кишкового типу раку шлунка, що мав нетипову макроскопічну форму (ендофітний ріст), висока кількість стромы була у 55,6 % випадків. Строма представлена молодою волокнистою сполучною тканиною з великим числом фібробластів та фіброцитів, інколи молодих фібробластів або міофібробластів.

Іноді при раку шлунка дифузного типу, зрідка змішаного типу серед великої кількості стромы пухлинні клітини набували витягнутої форми з відростками, нагадуючи фібробласти, однак з великими гіперхромними ядрами, PAS-позитивним секретом у цитоплазмі. Є літературні дані, що всі інвазивні клітинні лінії раку шлунка мають довгі цитоплазматичні відростки, тоді як неінвазивні клітини експресують короткі відростки й є круглішими [6]. Інвазивні, метастатичні можливості клітин раку молочної залози та раку шлунка пов'язані з появою множинних випинань клітинної поверхні, з утворенням псевдоподій [9]. Нарешті, в умовах культури тканин у раку сечового міхура можлива трансформація епітеліальних пухлинних клітин у рухомі фібробластоподібні клітини [1]. Такі клітини з експресією фактора зростання фібробластів-1 демонстрували інвазивні, ангіогенні якісні показники. Мабуть, і у нашому матеріалі наявність пухлинних клітин з відростками є показником зростання інвазивних властивостей.

За даними літератури, кількість стромы у пухлині залежить від двох протилежних процесів: її новоутворення та лізису. На процеси новоутворення стромы впливають фактори росту фібробластів FGF, які виробляють клітини пухлини, а також ендотеліальні клітини, фібробласти [11]. Рецептори до FGF визначаються у 60 % пухлинних клітин, а також ендотеліальних клітин [11].

У дифузному раку шлунка частіше зустрічається експресія FGF2 (57 %), ніж у кишковому (22 %) [10], у дифузному типі частіше спостерігається ампліфікація гена FGF2 та його рецептора K-sam [3, 10]. Це вірогідно складає передумови для інтенсивного стромоутворення у дифузному раку шлунка з виразним інвазивним ростом. FGF2 та його рецептор частіше експе-

суються у раках з інвазією серози, метастазуванням у лімфатичні вузли та гіршим виживанням [11].

Лізис екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) стромы звершується за рахунок систем матриксних металопротеїназ (ММР) та активації плазміногену урокіназного типу uPA, ці ензими сприяють інвазії пухлинних клітин [7]. Частота uPA, ММР-9 та ММР-1 у стромі нижче у дифузному раку в порівнянні з кишковим типом [11]. ММР-9 корелює з інвазією у лімфатичні судини та метастазуванням у лімфовузли вже у ранньому, внутрішньослизовому раку [8]. Меншість лізису ЕЦМ у дифузному раку може пояснювати більшу кількість стромы у ньому та свідчить про інший механізм інвазії, ніж у кишковому типі.

Запалювальна та імуноклітинна інфільтрація стромы у більшості випадків кишкового типу раку (78,3 %) була різкою або помірною до значної виразності в центрі та різкою по периферії пухлини, в останніх – слабкою до помірної. При дифузному типі раку у більшості випадків (77,6 %) клітинна інфільтрація була слабкою або слабкою до помірної і рідко помірною до виразної. У випадках кишкового типу раку, зростаючого інфільтративно, клітинна інфільтрація була слабкою, посилювалась на межі пухлини до помірної, як при дифузному раку. При дифузному типі раку що росте екзофітно, у більшості випадків (63,2 %) клітинна інфільтрація була слабкою до помірної, як і в інших випадках дифузного раку, але в 7 випадках (36,8 %) помірною й різкою що, схоже за цією ознакою з раком шлунка кишкового типу.

Гістохімічна оцінка активності ензимів у клітинах інфільтрату виявила деяку різницю у випадках раку шлунка кишкового та дифузного типів, а також екзофітно та ендоефітно зростаючих пухлинах. За частотою клітинний інфільтрат з активністю кисневої фосфатази, яка найчастіше знаходиться у макрофагах, не має значної різниці між кишковим, дифузним та змішаним раком шлунка, однак є тенденція до більш частішої присутності активної кисневої фосфатази в екзофітних пухлинах (64,7 %) у порівнянні з ендоефітними (54,3 %). Різниця між екзофітними та ендоефітними пухлинами стає значною при оцінюванні активності естерази. Це, певно, свідчить, крім того, й про різницю фракцій макрофагів при цих формах росту раку шлунка.

Макрофаги є головним джерелом активатора плазміногену урокіназного типу, а також матриксних металопротеїназ, експресують МТ 1-ММР (мембранозний тип матричної металопротеїнази) й таким чином можуть брати участь в інвазивних процесах, знижувати відкладання колагену у стромі [2, 6]. Також можливим джерелом колагенази та еластази можуть бути поліморфноядерні лейкоцити [4], які ведуть до лізису ЕЦМ,

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики але можлива їх участь і у загибелі пухлинних клітин.

Частота інвазії судин у пухлині залежить як від гістологічного типу раку, збільшується від кишкового типу (20,3 %) до дифузного типу (34,7 %) й змішаного (43,3 %), так і від макроскопічної форми раку шлунка, зростаючи від вузла (12,9 %) до інфільтративної форми (37 %).

Висновки. 1. Існує зв'язок між макроскопічною формою пухлин та кількістю строми в них.

2. При нехарактерній макроскопічній для даного типу раку шлунка формі зустрічається і нетиповий вміст строми у пухлині.

3. На кількість строми впливають також клітини інфільтрату та особливо макрофаги, що, мабуть, обумовлює їх зв'язок з макроскопічною

формою раку шлунка та призводить до посилення інвазивних властивостей.

4. Частота інвазії судин у пухлині залежить як від гістологічного типу раку, збільшуючись від кишкового типу (20,3 %) до дифузного типу (34,7 %) змішаного (43,3 %), так і від макроскопічної форми раку шлунка, зростаючи від вузла (12,9 %) до інфільтративної форми (37 %).

Перспективи подальших досліджень. Зважаючи на те, що епітелій і строма мають двосторонній вплив, в подальшій роботі будуть досліджені особливості епітеліально-мезенхімальної трансформації в різних типах раку шлунка та її вплив на синтез екстрацелюлярного матриксу та біологічну поведінку пухлини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аничков Н.М. Новое в учении об инвазии опухолевых клеток [Текст] / Н.М. Аничков // Архив патологии. – 2004. – Т. 66, № 1. – С. 59-62.

2. Валецький В.Л. Стан клітинного імунітету у хворих на рак шлунка залежно від поширеності пухлини [Текст] / В.Л. Валецький // Онкологія. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 268-270.

3. Коган Е.А. Автономный рост и прогрессия опухолей [Текст] / Е.А. Коган // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 4. – С. 45-49.

4. Маянский А.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге [Текст] / А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский // Новосибирск : Наука, 1983. – 283 с.

5. Портной Л.М. Современная лучевая диагностика рака желудка [Текст] / Л.М. Портной, В.Т. Ивашкин, И.А. Казанцева и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – № 3. – С. 22-43.

6. Almholt K. Stromal cell involvement in cancer / K. Almholt, M. Johnsen // Recent Results. Cancer. Res. – 2003. – Vol. 162. – P. 31-42.

7. Bando E. Immunohistochemical study of MT-MMP tissue status in gastric carcinoma and correlation with survival

analyzed by univariate and multivariate analysis / E. Bando, Y. Yonemura, Y. Endou [et al.] // Oncol. Res. – 1998. – Vol. 5, № 6. – P. 1483-1488.

8. Kabashima A. Clinicopathological features and overexpression of matrix metalloproteinases in intramucosal gastric carcinoma with lymph node metastasis / A. Kabashima, Y. Maehara, Y. Kakeji [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2000. – Vol. 6, № 9. – P. 3581-3584.

9. Koo T.H. Syntenin is overexpressed and promotes cell migration in metastatic human breast and gastric cancer cell lines / T.N. Koo, J.J. Lee, E.M. Kim [et al.] // Oncogene. – 2002. – Vol. 13, № 21 (26). – P. 4080-4088.

10. M. Jang Dual-color fluorescence imaging distinguishes tumor cells from induced host angiogenic vessels and stromal cells / M. Jang, Li. Lingna, P. Jiang [et al.] // Anti Cancer- 2003. – Vol. 100, № 24. – P. 14259-14262.

11. Migita T. Differing expression of MMPs-1 and -9 and urokinase receptor between diffuse- and intestinal-type gastric carcinoma / T. Migita, E. Sato, K. Saito [et al.] // Int. J. Cancer. – 1999. – Vol. 19, № 84(1). – P. 74-79.

INFLUENCE OF STROMAL COMPONENT ON INVASIVE PROPERTIES OF GASTRIC CANCER

©I.A. Kolesnikova, R.B. Kondratyuk, N.M. Surgay

Donetsk National Medical University by M. Horky

SUMMARY. On 194 cases of gastric cancer studied particularities of stroma, cellular infiltration in different types and macroscopical forms of cancer. There is a relationship between macroscopical form of tumors and amount of stroma in them. Nearly in a half of cases with non-speg for given type of tumors macroscopical form (infiltration for intestinal type and ulcers for diffusive type) atypical stroma content in tumors occurs. On quantity of stroma the infiltration cells can influence and, particularly, macrophages that, probably, causes their relationship with macroscopical form of gastric cancer. The frequency of vessel intestation in tumor depends on both histological type of cancer, increases from intestinal type (20,3 %) to diffusive type (34,7 %) and mixed (43,3 %) and macroscopic form of stroma cancer, growing up from the node (12,9 %) to infiltration form (37 %).

KEY WORDS: gastric cancer, stroma, cellular infiltration, infestation.