

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОПУХОЛИ ПОСЛЕ
УЛЬТРАСОНОВОЗДЕЙСТВИЯ**Г.В. Хамитова, Ш.М. Хуснутдинов, О.С. Леонтьева****ГОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, г. Казань
ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа
Челябинская областная клиническая больница, г. Челябинск**

Хамитова Гульшат Валиевна, канд. мед. наук, доцент кафедры
акушерства и гинекологии,
420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул.Бутлерова, 49,
тел. 8 (843) 36-06-52, +7 937 289 29 06,
e-mail: khgv67@mail.ru

Исследованы структурные изменения после ультразвукозвучивания тканей солидных опухолей, различающихся по степени выраженности стромы. Изучалась направленная сонодеструкция (СД) на опухоль в удаленном макропрепарате желудка и молочной железы человека в течение 20 сек., 1, 3 и 5 мин. При раке с небольшим количеством стромы медуллярного строения выявлялись существенно более глубокие повреждения (преобладали некротические изменения), чем при новообразованиях с большим количеством стромы (преобладали признаки кавитационного расслоения тканей).

Ключевые слова: опухоль, рак молочной железы, рак желудка, ультразвуковое воздействие.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN A TUMOR AFTER
ULTRASONIC IMPACT**G.V. Khamitova, Sh.M. Khusnutdinov, O.S. Leontieva****Kazan State medical university, Kazan city
Bashkir state medical university, Ufa city
Chelyabinsk Clinical hospital**

Structural changes after ultrasonic impact fabrics of the solid tumors differing on degree of expressiveness stroma are investigated. It was studied directed ultrasonic impact on a tumor in a remote macropreparation of a stomach and a mammary gland of the person during 20 with, 1, 3 and 5 minutes. At a cancer with a small amount stroma a medullary structure came to light essentially deeper damages (necrotic changes prevailed), than at new growths with a considerable quantity stroma (signs of cavitation stratification of fabrics prevailed).

The key words: tumor, breast cancer, stomach cancer, ultrasonographic manipulation.

Актуальность

Онкологические заболевания ежегодно выявляются более чем у полумиллиона жителей России ежегодно. В 2009 г. в Российской Федерации впервые выявленных случаев злокачественных новообразований насчитывалось 504 975. Прирост данного показателя по сравнению с 2008 г. составил 2,9%. Показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями на 100 000 населения России составил 355,7, что на 16,3% выше уровня 1999 г. [1]. Рост онкологической заболеваемости,

увеличение численности пациентов, нуждающихся в оказании высокотехнологичных методов лечения, обуславливают необходимость дальнейшего совершенствования онкологической помощи в РФ. Разработка и внедрение передовых медицинских технологий является актуальной задачей современной онкологии. В свете этих позиций представляет интерес изучение туморицидной активности ультразвуковой энергии для возможного внедрения метода сонотумордеструкции в клиническую практику. Исследования по изучению эффективнос-

ти действия УЗ высокой интенсивности на рост опухолей в эксперименте, а также его влияния на местные реактивные изменения соединительной ткани [2,3,4] проводились ранее, в основном на моделях трансплантированных или индуцированных опухолей у животных.

Материалы и методы

Мы использовали аппарат «SCULPTURE» фирмы SMEI (Италия), сертифицированный в EEC № 0068/ETI-DM/057-99, который состоит из УЗ-генератора, преобразователя (трансдуктора) и твердых титановых зондов.

Частота, с которой работает керамический пьезоэлектрический преобразователь данного прибора, составляет 19 кГц. УЗ-генератор обладает мощностью в 99 Вт. При стандартной методике используется от 60 до 70% этого напряжения. С помощью УЗ-генератора амплитуда автоматически настраивается под различные титановые типы зондов, посредством которых происходит передача УЗ-вибраций к тканям. Зонд представляет собой трубку из прочного титана, который является наиболее биосовместимым металлом и обеспечивает максимальную отдачу. УЗ-эффект складывается из нескольких компонентов:

1. Микромеханический - это разрушение, вызванное прямым воздействием УЗ-волны на внутриклеточные молекулы;

2. Термический эффект - ограничен и совершенно незначителен, не наносит повреждение клеткам, особенно на белковом уровне;

3. Кавитация - эффект образования полостей. При помощи пьезоэлектрического преобразователя высокочастотные электрические колебания превращаются в механическую вибрацию, передающуюся в ткани посредством титанового зонда.

После постановки опытов с операционным материалом полученные данные были обработаны с использованием морфометрических методов с применением окулярмикрометра, морфометрической сетки Автандилова. Гистологические исследования проводились с помощью светового микроскопа МБИ-3 с бинокулярной насадкой АУ-26. Полученные количественные показатели были обработаны методами вариационной статистики с определением критерия достоверности p . Различие считалось достоверным, если величина p составляла $< 0,05$.

Результаты и обсуждение

Были исследованы структурные изменения после ультразвукового воздействия тканей солидных опухолей, различающихся по степени выраженности стромы. Для этого были изучены два типа рака с разным типом стромообразования: скirrрозный недифференцированный рак желудка с высокой десмопластичностью и протоковый инфильтративный рак медуллярного строения с небольшим количеством стромы - опухоль с низкой десмопластичностью. Изучалась направленная сонодеструкция (СД) на опухоль в удаленном макропрепарате желудка и молочной железы человека в течение 20 сек., 1, 3 и 5 мин.

При УЗ-облучении ткани опухоли определялись колликационные некрозы и кавитационное расслоение со спонгиозом ткани, феномен «вскипания» и пузыреобразования. Изменениям также подвергалась соединительная ткань, окружавшая опухоль. При воздействии УЗ на опухоль также выявлены деструктивные изменения в стенках сосудов и вторичные изменения в опухоли, определяемые на значительном расстоянии от границы прямого УЗ-повреждения, вызванные проникновением УЗ-волны вглубь ткани, наблюдаемые, в основном, после длительного озвучивания в течение 5 мин.

Глубина кавитационного повреждения увеличивалась соответственно со временем экспозиции УЗ и во многом зависела от выраженности фиброза в строме опухоли. Основные показатели кавитационного повреждения различных по характеру стромообразования типов опухоли при разном времени УЗ-озвучивания отражены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Основные параметры повреждения ткани опухоли с высокой десмопластичностью при различном времени экспозиции УЗ-воздействия

Время УЗ-экспозиции	Глубина некроза, мкм	Глубина кавитационного расслоения, мкм
20 сек.	44,9±9,2	101,2±14,8
1 мин.	108,3±14,8	156,9±24,7
3 мин.	139,3±18,2	189,1±31,5
5 мин.	145,9±23,3	202,4±27,2

При исследовании материала ткани скirrрозного рака желудка, взятого после однократного озвучивания, были выявлены изменения, преимущественно связанные с прямым кавитационным повреждением. По сравнению с протоковым раком молочной железы, некротические изменения в нем наблюдались на меньшей глубине.

При раке желудка в основном определялось кавитационное расслоение тканей. При окраске срезов по Ван-Гизон опухолевая ткань в очагах некроза окрашивалась в желтый цвет. При окраске опухоли альциановым синим при pH 1,0 и реактивом Шиффа в опухолевой ткани кислые мукополисахариды не были обнаружены, при этом в зонах некроза выявлялось розовато-красное окрашивание нейтральных мукополисахаридов.

На границе с зонами повреждения также выявлена значительная дискомплексация опухолевых клеток, обнаружены мелкие разрозненные очаги некробиотических и некротических изменений, которые были выражены неравномерно и заключались в вакуолизации цитоплазмы опухолевых клеток.

Вторичные изменения в скirrрозном раке желудка, связанные с сосудистыми нарушениями, были выражены слабо. При этом в различных участках опухоли даже на небольшом расстоянии - до

100 мкм от границы повреждения – выявлялись митозы, в том числе и патологические.

Из таблицы 1 при сравнении полученных показателей с другими тканями следует, что глубина некрозов несколько превышала аналогичный показатель в полых органах желудочно-кишечного тракта животных ($p > 0,05$).

Таблица 2

Основные параметры повреждения ткани опухоли с низкой десмопластичностью при разном времени экспозиции УЗ- воздействия

Время УЗ-экспозиции	Глубина некроза, мкм	Глубина кавитационного расслоения ткани, мкм
20 с	71,9±13,9	72,7±18,4
1 мин	135,0±26,2	102,7±20,9
3 мин	175,9±27,2	169,7±26,4
5 мин	213,7±30,9	189,1±32,6

После СД протокового рака молочной железы с небольшим количеством стромы ширина некроза опухоли в центре воздействия была максимальной, что объясняется тем, что УЗ-энергия в большей мере поглощается в центре и меньше на периферии опухоли. В пограничных зонах кавитационного повреждения встречались различные по размерам и форме очаги некрозов. По периферии зоны колликативного некроза опухолевого узла были выражены некробиотические изменения в виде кариопикноза и кариорексиса, вакуолизации цитоплазмы, повышении количества фигур апоптоза, увеличения размеров и количества некротических участков.

Также наблюдалось изменение структуры опухолей и поражение части опухолевых клеток на значительном расстоянии от зоны кавитационного повреждения. Различных размеров некротические очаги, которые могут рассматриваться как зоны вторичного индуцированного повреждения, определялись на расстоянии до 300 мкм от пограничной зоны.

На расстоянии свыше 300 мкм от демаркационной линии некроза в интактной опухолевой ткани наблюдалась митотическая активность, сравнимая с контрольной группой опухолей, в которых не проводилось кавитационного воздействия. Митотичес-

кие фигуры выявлялись в среднем в количестве 2-3 на одно поле зрения большого увеличения микроскопа ($\times 400$).

При контактном озвучивании опухоли в течение 5 мин. некрозу подверглось до 40% раковых клеток, расположенных на расстоянии 300 мкм от границы демаркации с сохранением оставшейся части только по периферии неповрежденных опухолевых комплексов. Поврежденные клеточные элементы лежали рыхло, изолированно друг от друга. Сохранившиеся опухолевые клетки располагались преимущественно в виде пучков, вдоль которых были ориентированы ядра. Наряду с участками со сплошным расположением опухолевых клеток, по периферии и вблизи зон некробиоза обнаруживалась вакуолизация части опухолевых клеток. Здесь же наблюдались небольшие крово- и плазмоизлияния.

Заключение

Полученные данные показывают, что при раке с небольшим количеством стромы медуллярного строения выявлялись существенно более глубокие повреждения (преобладали некротические изменения), чем при новообразованиях с большим количеством стромы (преобладали признаки кавитационного расслоения тканей) ($p < 0,05$). Это доказывает, что опухоль с низкой десмопластичностью более чувствительна к СД.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году / Под ред. В.И.Чиссова, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. - М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. - 196 с.
2. Подгурский А.М., Даниленко Н.Ф., Придатко О.Е. Действие УЗ высокой интенсивности на характер опухолевого роста // Основные направления в развитии радиоэлектроники, вычислительной техники и связи. - Киев: Знание, 1973. - С. 39-40.
3. Смелкова М.И., Придатко О.Е. Некоторые морфологические и биохимические изменения в опухолевой ткани при воздействии ультразвука высокой интенсивности // Ультразвук в физиологии и медицине. - РнД, 1971. - Т. 2. - С. 66-67.
4. Kobayashi K. Studies on the Mechanism of ultrasonic therapy // Nihon Univ. J. Med. - 1959. - Vol. 1. - № 2. - P. 161-174.