

УДК 612.111.1:612.117:611.69-006.04

## НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОЙ САМООРГАНИЗАЦИИ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ОТДАЛЕННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

© 2011 г. С.А. Маишурова, С.М. Кечеджиева, Р.Н. Салатов, А.И. Шихлярова, Т.В. Аюшева

Ростовский научно-исследовательский  
онкологический институт,  
ул. 14 линия, 63, г. Ростов н/Д, 344037,  
rnioi@list.ru

Rostov Research Oncological Institute,  
14 Line, 63, Rostov-on-Don, 344037,  
rnioi@list.ru

*Проведено исследование морфологической структуры сыворотки крови у больных с опухолями мягких тканей и молочной железы в зависимости от развития отдаленных метастазов. Показано, что выявление метастазов коррелирует с частотой формирования патологических типов твердотельных фаций и аномалиями системных и подсистемных признаков самоорганизации биожидкости.*

**Ключевые слова:** метастазы опухолей мягких тканей и молочной железы, морфология сыворотки крови.

*The paper presents analysis of morphologic structure of blood serum in patients with soft tissues and breast tumours depending on development of distant metastases. Revelation of metastases is shown to correlate with frequency of forming pathologic types of solid-state fascia and abnormalities of system and subsystem signs of bioliquid self-organization.*

**Keywords:** metastases of soft tissue and breast tumours, morphology of blood serum.

В последнее десятилетие активно развивается новое диагностическое направление морфологических исследований биосред организма (сыворотка и плазма крови, ликвор, моча, синовиальная и слезная жидкость, панкреатический сок и т.д.) при переходе из жидкого в твердотельное состояние [1]. Высокий уровень информативности разработанных авторами технологий определяется возникновением в процессе фазового перехода упорядоченного во времени и пространстве коллективного поведения надмолекулярной системы, что означает наличие у нее особых регуляторных возможностей [2]. Полагают, что эти регуляторные возможности связаны прежде всего с аутоволновыми параметрами органических молекул и являются тем первичным звеном, которое определяет структуру и функцию любого объекта, особенности его физиологических процессов, специфику патологических отклонений [1]. Иными словами аутоволны являются фундаментальным механизмом формирования, приема и передачи всей информации, заложенной в биологической системе. Аутоволновая специфичность позволяет осуществить точное распознавание объекта по его аутоволновым признакам и обеспечивает оптимальную для контакта пространственную ориентацию молекул, вступающих во взаимодействие. Переход биологической жидкости в твердую фазу представляет собой процесс формирования нового структурного уровня, отражающего отличия физиологической картины от патологической. Любой патологический процесс, тем более опухолевый, привносит «чужеродную» аутоволновую информацию, искажающую исходное фоновое состояние [3]. Даже при излеченном первичном опухолевом очаге присутствие отдаленных метастатических опухолевых образований может в значительной степени усугубить нарушение процессов самоорганизации биологической жидкости.

Конкретная расшифровка состава аутоволновых структур дегидратированной капли жидкости (фации) раскрывает широкие возможности мониторинга всей

гаммы метаболических процессов. Было установлено, что в норме основные системные и подсистемные признаки фации сыворотки крови характеризуются симметричным расположением радиальных трещин, прямоугольными отдельностями, округлыми отдельностями небольшого размера [1]. Были установлены характерные типы патологических структур, которые проявлялись в виде потери радиальной симметрии, изменений формы и количества конкреций, отдельностей, трещин и т.д. Кроме того, были выделены несколько маркеров, позволяющих идентифицировать состояния интоксикации, гипоксии, воспаления, склерозирования, ангиоспазмов, гипертонии и другой патологии. Образование маркерных структур связано с перераспределением различных групп сывороточных белков, липидно-белковых комплексов, токсинов под влиянием дискплементарных аутоволновых процессов. Таким образом, возможность визуализации признаков скрытого патологического процесса позволяет не только осуществить раннюю доклиническую диагностику, но и целенаправленно определить тактику лечения.

Учитывая, что морфологическая картина сыворотки крови несет в себе интегрированную информацию о состоянии организма, перед нами встал вопрос о возможности определения особенностей системной организации твердотельных пленок сыворотки крови у больных с опухолями мягких тканей и молочной железы с отдаленными метастазами в сравнении с состоянием при отсутствии метастазов.

Цель работы заключалась в исследовании системной структурной организации сыворотки крови, включая определение типа фации и его устойчивости, а также идентификации маркеров патологических процессов у больных с опухолями мягких тканей и молочной железы при наличии или отсутствии отдаленных метастазов.

### Материалы и методы исследования

Методом клиновидной дегидратации было получено 306 фаций сыворотки крови больных саркомой мягких тканей и рака молочной железы с отдаленными

ми метастазами ( $n = 25$ ) и без метастазов ( $n = 26$ ). Технические требования к формированию твердотельной пленки включали подготовку предметных стекол с лецитиновой подложкой, центрифугирование крови при 1000 об/мин в течение 15 мин, раскапывание пипеткой-дозатором сыворотки крови в объеме 15–20 мкл (диаметр капли равен 5–7 мм), высушивание при температуре 20–25 °С и относительной влажности 65–70 % при минимальной подвижности воздуха в течение 18–24 ч. Исследование структуры дегидратированной капли проводилось с помощью светоптической техники, включающей микроскоп «Zeiss DM LS2» с компьютерным программным обеспечением «Морфотест». Наряду с анализом изменений структурных элементов в проходящем свете и темном поле использовалась поляризационная микроскопия с увеличением  $\times 5$ ,  $\times 10$ ,  $\times 40$ ,  $\times 100$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Одним из важных интегральных критериев структурной самоорганизации биологической жидкости является определение типов фаций, к которым относят радиальный (Р), частично-радиальный (ЧР), иррадиальный (И), циркулярный (Ц) типы и двойную фацию (Д). В дополнение к этим типам мы включали нередко встречающийся у онкологических больных аморфный тип (А).

При идентификации фаций сыворотки крови у больных с манифестированными отдаленными метастазами оказалось, что в общегрупповой выборке присутствуют все типы фаций, кроме радиального, соответствующего нормальному физиологическому состоянию организма. Частичное сохранение на 30–50 % площади фации ауоритмов радиальной структуры трещин как основного признака частично-радиального типа отмечено лишь в четверти всей выборки, в то время как в подавляющем большинстве случаев, составляющих 76 % выборки больных с отдаленными метастазами, формировались патологические аномальные типы: иррадиальный, циркулярный, двойная фация и аморфный (табл. 1).

Следует отметить, что частота выявления иррадиального типа фации, когда неполноценные трещины располагались в хаотичном направлении, была наиболее высокой и превышала уровень встречаемости циркулярного типа и двойной фации в 1,8 и 2,3 раза соответственно. С наименьшей частотой выявлялся аморфный тип фации, который характеризовался полным отсутствием системных и подсистемных признаков.

**Системно-подсистемные характеристики фаций сыворотки крови больных с опухолями мягких тканей и молочной железы с отдаленными метастазами и без метастазов**

Группы	Типы фаций, %						Устойчивость типа, %				Формирование структуры, %		
	Р	ЧР	И	Ц	Д	А	ФУ	ФН	ПУ	ПН	Т	О	К
С Mts, $n = 25$	0	24	36	20	16	4	0	0	82	8	36	28	16
Без Mts, $n = 26$	0	45,5*	22,7*	13,6*	13,7*	4,5*	0	0	68*	32*	84*	43,2*	38*

**Примечание.** \* – разница межгрупповых различий показателей достоверна,  $p < 0,05$ ; Т – трещины; О – отдельности; К – конкреции.

Дальнейшие исследования фаций сыворотки крови у больных с отдаленными метастазами были связаны с определением устойчивости системного ритма, поскольку сыворотка, полученная в день взятия крови, может приобретать некоторые отличия твердотельных структур через 24 ч в связи с хранением в пробирке в константных условиях среды при  $t = +4$  °С без экстремальных воздействий (взятие крови, центрифугирование).

При сопоставлении структурных типов фаций из дегидратированной сыворотки крови в первый день и через сутки нами учитывалась возможность формирования 4 вариантов устойчивости: физиологически устойчивый (ФУ) и неустойчивый (ФН), патологически устойчивый (ПУ) и неустойчивый (ПН). Поскольку фации физиологического типа не были идентифицированы, систематизация приобретала упрощенный вид – патологически устойчивый и неустойчивый.

В изученной выборке преобладающее количество фаций через сутки отстаивания сыворотки крови сохраняли без существенных изменений патологическую структуру, характерную для иррадиального, циркулярного типа и двойной фации. Количество случаев патологически устойчивого типа фации в 10 раз превысило частоту встречаемости патологически неустойчивого типа, когда системные структуры приобретали новые черты самоорганизации в сторону перестройки аутоволновых процессов кристаллизации. В итоге, судя по высокой частоте встречаемости патологических морфотипов и устойчивом характере их формирования, можно было сделать вывод о пролонгировании канцерогенных эффектов на состояние внутренней среды организма, выразившихся в глубоких сбоях и десинхронизации процессов системного уровня у больных с наличием манифестированных отдаленных метастазов. Идентификация морфотипов фаций сыворотки крови больных без выявленных метастазов свидетельствовала о значительном преобладании частично-радиального типа. Формирование трещин с радиальной симметрией на 50–70 % площади фации наблюдалось почти в половине всей общегрупповой выборки, что превосходило частоту выявления иррадиального типа фаций в 2 раза, а циркулярного и двойной фации – в 3,3 раза.

Сопоставление структуры фаций между двумя исследуемыми группами больных выявило особенности, заключающиеся в формировании иного качественного и количественного состава морфотипов (рис. 1).

Так, у больных с опухолями мягких тканей и молочной железы без отдаленных метастазов в 1,9 раза чаще наблюдалось структуропостроение фаций по частично-радиальному типу. Заметно уменьшилась частота встречаемости иррадиального и циркулярного типа фаций (в 1,6 и 1,4 раза соответственно). Формирование двойной и аморфной фаций оставалось на прежнем низком уровне, т.е. структуропостроение фаций сыворотки крови больных без отдаленных метастазов свидетельствовало о заметном лимитировании чужеродной аутоволновой информации, подчиняющей процессы са-

Таблица 1

моорганизации на молекулярном уровне при переходе жидкой среды в твердотельную фазу.

С этими данными согласовывались показатели устойчивости морфотипа (табл. 1). Прежде всего стало заметным увеличение в 4 раза частоты выявления патологически неустойчивого типа, когда на 2-е сут. патологическая структура сыворотки 1-х сут. приобретала отличительные черты в сторону частичного восстановления физиологического состояния. Несмотря на высокий процент встречаемости патологически устойчивого типа фаций в группе больных без отдаленных метастазов, значения данного критерия были меньше, чем в группе с выявленными метастазами. Таким образом, характеризуя первый уровень самоорганизации фаций сыворотки крови, определялась тенденция к ограничению гомеостатических нарушений во внутренней среде организма при отсутствии метастатического роста опухоли.

Следует указать на отдельные конкретные признаки более гармоничной структуризации фаций воротки крови у больных без отдаленных метастазов. Одним из важных структурных компонентов являются трещины, отдельности и конкреции. В норме трещины проходят от краевой зоны фации через промежуточную до центра. В патологических типах число трещин снижается вплоть до единичных. Сопоставительный анализ фаций сыворотки крови показал, что число трещинообразующих фаций у больных с отдаленными метастазами значительно снижается по сравнению с фациями больных без метастазов. Даже если образование трещин заканчивалось на уровне промежуточной зоны, т.е. они имели укороченную структуру, число таких незавершенных элементов превышало в 2,3 раза одноименные элементы в фациях сыворотки крови у больных с отдаленными метастазами. Как правило, вместе с основообразующими трещинами формировались такие структурные единицы, как отдельности и конкреции, с собственными ауторитмами контрационных соотношений белков и солей. При завершении дегидратации сыворотки крови больных без отдаленных метастазов число таких сформированных структур увеличивалось в 1,5–2,4 раза, что характеризовало возрастание негэнтропийности внутренней среды.

Дальнейший анализ морфологической картины сыворотки крови больных с опухолями мягких тканей и молочной железы касался выявления маркеров таких патологических процессов, как воспалительные,

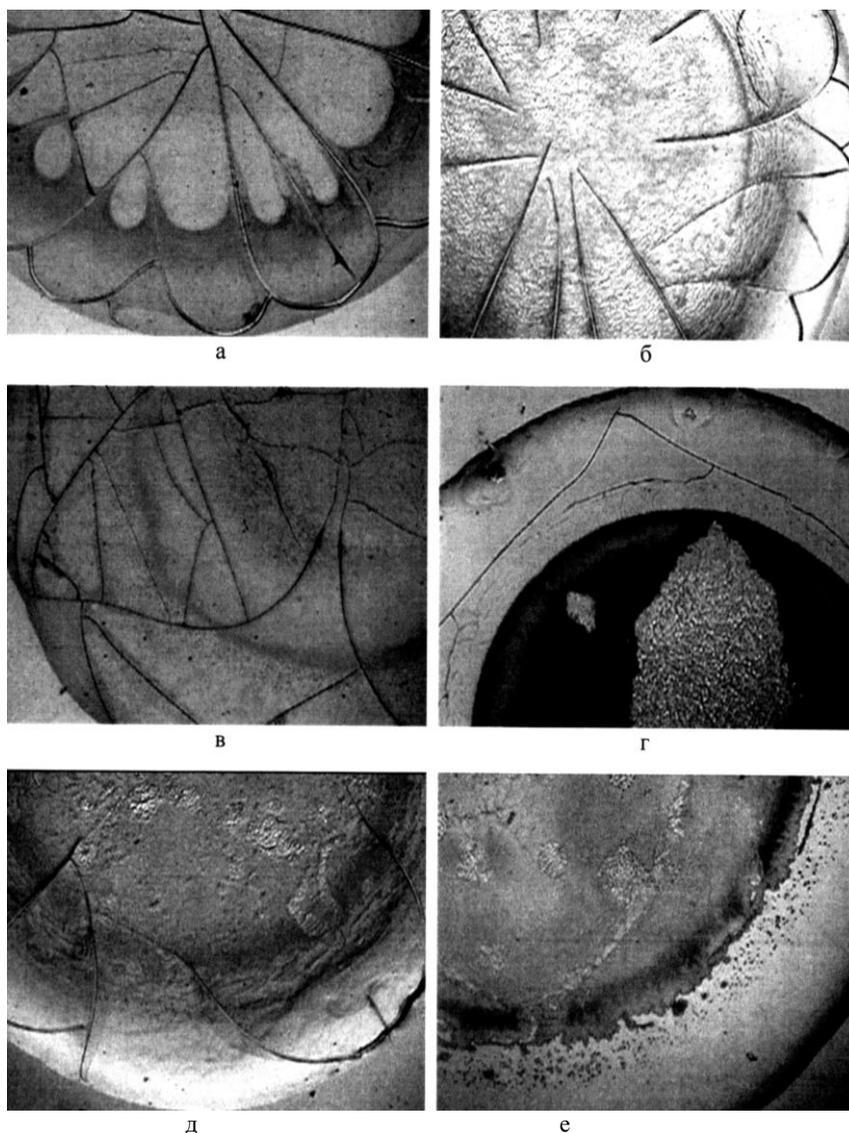


Рис. 1. Фрагменты фаций сыворотки крови больных с опухолями мягких тканей и молочной железы с отдаленными метастазами: а, б – частично-радиальный; в – иррадиальный; г – циркулярный тип; д – двойная фация; е – аморфный тип. Ув.  $\times 5$

интоксикационные, склеротические, гипоксические и т.д. При количественной оценке частоты проявления маркеров в фациях сыворотки крови больных с отсутствием метастазов и, напротив, выявлением отдаленных метастазов были установлены некоторые различия (табл. 2).

Выявленные в фациях сыворотки крови нарушения подсистемного структуропостроения в виде аномальных полей, сформированных воспалительными белками со специфическими секторальными аутоволновыми характеристиками, называемыми в физике «языки Арнольда» и «ковры Серпинского», характеризовались близкой частотой встречаемости в обеих группах (рис. 2).

В большей части случаев маркеры воспаления занимали значительные участки в промежуточной зоне фации, что свидетельствовало о нарушениях детоксикационных функций печени. Эти данные полностью согласовывались с увеличением доли маркеров эндогенной интоксикации, частота которых несколько увеличивалась в группе больных без метастазов (рис. 2).

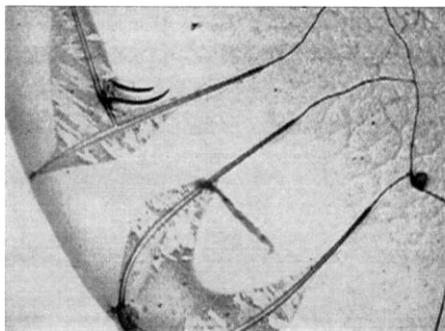
Таблица 2

**Частота выявления маркеров патологических процессов в фациях сыворотки крови при отдаленных метастазах и их отсутствии, %**

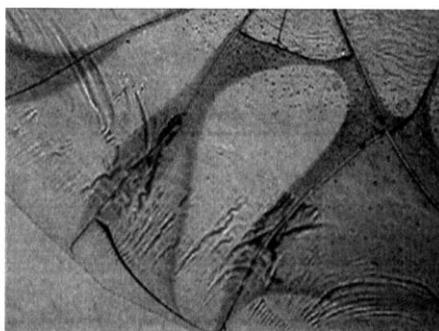
Маркер фации	Больные	
	с отдаленными метастазами, n = 25	без метастазов, n = 26
«Языки Арнольда», «ковры Серпинского» (воспалительные процессы)	16	13,6
«Токсические бляшки», «морщины» (эндогенная интоксикация)	24	31,8
«Структуры листа» (склерозирование)	16	15,9
Эффект смазанности фации, пигментированные натеки белково-липидных комплексов (хроническая и острая печеночная недостаточность, нарушение липидного обмена)	62	83,9
Точечный, нитевидный и бобовидный мицелий грибов Candida (кандидоз)	86	92
Жидкокристаллические структуры патологических белков	100	100

Это с высокой степенью точности указывало на распространенность глубокой хронической формы печеночной недостаточности, регистрируемой в 1,4 раза чаще у больных с метастазами. Мы полагаем, что увеличение частоты встречаемости этих маркеров в струк-

туре фаций сыворотки крови отражает реальные условия перенапряжения и отказа систем детоксикации и выброса в жидкую биосреду фракций желчных кислот, липидно-холестериновых комплексов, шлаков, значительно превышающих их концентрацию в норме.



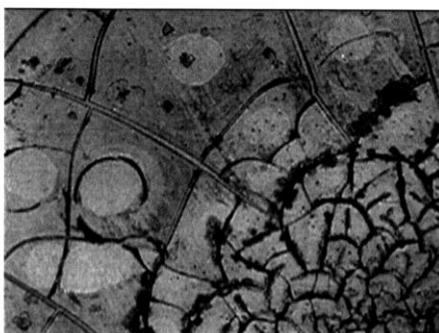
а



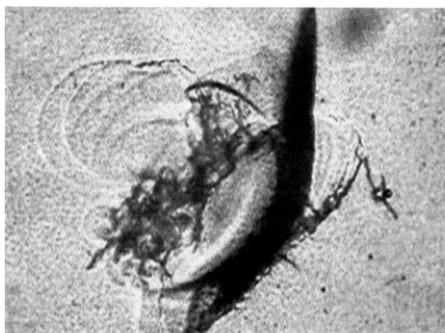
б



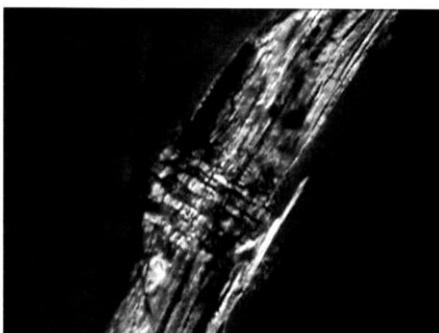
в



г



д



е

Рис. 2. Фрагменты фаций сыворотки крови больных с опухолями мягких тканей и молочной железы с отдаленными метастазами. Распространение маркеров патологических процессов: а – воспаления – «ковры Серпинского»; б – интоксикации – «бляшки» и «морщины»; в – патология печени – гиперпигментация; г – нарушения липидного обмена – эффект смазанности; д – застеклованная фаза жидкого кристалла; е – цветная жидкокристаллическая трубка. Ув: а – г –  $\times 10$ ; д –  $\times 40$ ; е –  $\times 110$

Наконец, одной из разновидностей проявления печеночной недостаточности в фациях сыворотки крови является резкое увеличение соединений холестерина, находящиеся в жидкокристаллическом состоянии. Еще в середине XX в. было известно, что свободные формы кристаллоорганических соединений в фазе жидкого кристалла вызывают разрушающее действие на клетки эпителиального происхождения, разрастание клеток мезенхимного происхождения и появление грануломатозных опухолей [4, 5]. Форма, размеры и цвет таких жидкокристаллических форм могла варьировать, что, по-видимому, указывало на зависимость от концентрации, физико-химических свойств и температуры. Особая чувствительность к экстремально низким концентрациям химических веществ (индиканы, билирубин, металлы и т.д.) обеспечивает цветность жидкокристаллическим трубкам, что регистрировалось на препаратах сыворотки у всех больных с опухолями мягких тканей и молочной железы в виде холестерических кристаллов голубого, розового, зеленого и других оттенков.

Важной чертой жидких кристаллов является их способность застекловываться, которая наблюдалась нами в подавляющем большинстве фаций обеих групп. Наличие застекло-

ванных форм жидких кристаллов указывало на присутствие в сыворотке биологических примесей, очевидно, продуктов незавершенного метаболизма или токсинов, фиксирующих мезоморфное состояние и препятствующих переходу в твердокристаллическое.

Содержание высоких концентраций жидкокристаллических соединений в сыворотке крови отражало закономерный для опухолевого процесса выброс и накопление в биожидкостях организма продуктов жизнедеятельности, в том числе и клеточной гибели с потерей элементов жидкокристаллических клеточных мембран, органоидов. Именно повышение гетерогенности среды оказало влияние на формирование патологических морфотипов фаций сыворотки крови. Это выражалось в разупорядочивании белок-солевых и белок-липидных взаимоотношений, а наличие в среде примесей насыщенных жирных кислот, пигментных включений могло инициировать эффект «смазанности» фаций, переходы жидкокристаллических структур в застеклованную фазу (рис. 2).

Таким образом, опухоль, жизненная программа которой сопряжена с распространением чужеродной организму антигенной и волновой информации, искажает структурный рисунок твердотельной пленки биожидкости путем хаотичного коллективного поведения молекул при переходе из высокодинамичного жидкого состояния в статичное. Это приводит к появлению атипичных форм фаций, что и было зафиксировано в обеих исследуемых группах. Однако условия пролонгированного влияния опухоли в виде развития метастатического процесса с определенной степенью достоверности отражаются уже на первом уровне самоорганизации фаций биожидкости: факт существен-

ного преобладания патологических типов фаций (иррадиального, циркулярного, двойной фации, аморфного) над условно физиологическим (частично-радиальный) при наличии отдаленных метастазов убедительно доказывает доминирование опухолевых влияний на организм. В ситуации, когда первичный опухолевый очаг в мягких тканях или молочной железе обезврежен, и организм не подвергается атаке метастатического опухолевого роста, ведущего к увеличению энтропийных процессов, наблюдается упорядочивание межсистемных и внутрисистемных отношений, что и отражается на структурировании фаций, восстанавливающих аутоволновые механизмы формирования радиальной симметрии.

Данная интерпретация динамических изменений морфологии сыворотки крови может быть использована с диагностической целью, а также для возможности прогнозирования метастатического поражения и оценки эффективности лечения опухолей мягких тканей и молочной железы.

#### Литература

1. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. М., 2001. 303 с.
2. Волькенштейн М.В. Молекулярная биофизика. М., 1975. 616 с.
3. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Маркеры злокачественного роста в морфологической картине биологических жидкостей человека // Вопросы онкологии. 2010. Т. 56, № 3. С. 293 – 300.
4. Халатов С.С. Холестериновая болезнь. М., 1946. 137 с.
5. Чистяков И.Г. Жидкие кристаллы. М., 1966. 127 с.