

УДК 616.311-006.6-085:616.316-008.8-076-091.8

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЛОСТИ РТА

Шихлярова А.И., Шейко Е.А., Куркина Т.А., Розенко Л.Я., Крохмаль Ю.Н.

ФГБУ «Ростовский НИИ Онкологический институт» МЗ России, Ростов-на-Дону,
e-mail: rnioi@list.ru

Работа посвящена изучению особенностей морфологии сыворотки крови условно здоровых и больных раком полости рта (РПР) пациентов. Было изучена сыворотка крови от двух групп больных местнораспространенным РПР стадией $T_{2-4}N_{0-2}M_0$. Больным обеих групп проводилась ДГТ с традиционно расщепленным курсом: разовая очаговая доза (РОД) в 2,4 Гр. по 1,2 Гр с интервалом между ними 5 часов. Пациентам основной группы (31 человек) при ДГТ в середине интервала между отдельными фракциями РОД на первичный очаг опухоли через день осуществляли локальную сонодинамическую химиотерапию с использованием среднечастотного УЗВ (частота 0,88 МГц, $I = 0,4-1,0 \text{ Вт/см}^2$, время экспозиции 5-10 мин) с 5 мг сухого платидиума, остальным больным (30 человек) проводили только ДГТ в тех же дозах. Было показано, что при развитии патологических процессов в фации сыворотки крови грубо нарушаются не только системные (трещины, сектора) и подсистемные признаки самоорганизации, но и появляются структурные маркеры патологических процессов: интоксикации – токсические белки в виде «морщин» и «бляшек», воспалительные белки – «языки Арнольда» и «поля Серпинского», кристаллы в виде «стекол». Однако, при более эффективном лечении рака слизистой полости рта под влиянием химиолучевой терапии с включением локальных воздействий лекарственного препарата и ультразвука была отмечена позитивная перестройка структур сыворотки крови, ее очищение от патогенных включений и структурирование краевой зоны.

Ключевые слова: морфология сыворотки крови, рак полости рта, маркеры патологических процессов

MORPHOLOGICAL MARKERS OF PATHOLOGICAL PROCESSES OF THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH CANCER OF THE ORAL CAVITY

Shihlyarova A.I., Sheiko E.A., Kurkina T.A., Rozenko L.J., Krokhmal Yu.N.

Federal Budget Institution «Rostov research oncologic institute» Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: rnioi@list.ru

Analysis of the morphostructure of solid blood serum samples from the patients with locally advanced cancer of the oral cavity under radiotherapy in combination with local sonodynamic chemotherapy (SDC) in the mid-range (frequency of 0.88 MHz, the intensity 0.4-1.0 W / cm²) of 5 mg dry platidium (31 patients) and (30 patients) were done. It was revealed that only without this combination a series of structural markers of pathological processes were manifested: the toxic plaque, Sierpinski carpet, lipid accumulations of pigment-protein conglomerates, specific allotropic forms of the protein, the type of glass. With more effective treatment of cancer of the oral mucosa under the influence of chemo-therapy with the inclusion of local effects of the drug and ultrasound the positive reorganization of the structures of blood serum were noted, its purification from pathogenic inclusions and structuring of regional areas. This effect was accompanied by restoration and increased stability of systemic rhythm of circular concentration waves and the shift of pathological facies types (irradial and circular) to the morphotypes with maintained radial symmetry.

Keywords: the morphology of the blood serum, oral cancer, markers of pathological processes

Клинико-диагностические данные морфологии биологических жидкостей позволяют выявлять патологические отклонения на разных этапах опухолевого роста, что расширяет представление о патогенезе онкозаболевания и характеризует эффективность проводимого лечения. Являясь частью внутренней среды, капля биожидкости (сыворотка крови, слюны, мочи, ликвора и др.) отражает основные черты самоорганизации всей сложной системы взаимосвязей в организме, хаоса и порядка, энтропии и негэнтропийных процессов, происходящих в результате патологических процессов в организме [1, 2, 3, 4, 5].

В связи с вышесказанным целью исследования явилось оценка структурных мар-

керов патологических процессов фации сыворотки крови больных раком полости рта (РПР) при лучевом лечении в сочетании с локальной сонодинамической химиотерапией.

Материалы и методы исследования

Пациенты местнораспространенным РПР $T_{2-4}N_{0-2}M_0$ были разделены в зависимости от варианта лечения на основную (31 больных) и контрольную (30 больных) группы. По возрасту и основным клиническим параметрам группы были сопоставимы. Больным обеих групп проводилась ДГТ с традиционно расщепленным курсом: разовая очаговая доза (РОД) в 2,4 Гр. по 1,2 Гр с интервалом между ними 5 часов. Пациентам основной группы при ДГТ в середине интервала между отдельными фракциями РОД на первичный очаг опухоли через день осуществ-

влялась локальная сонодинамическая химиотерапия (СДХ) с использованием среднечастотного УЗВ (частота 0,88 МГц, $I = 0,4-1,0 \text{ Вт/см}^2$, время экспозиции 5-10 мин) с 5 мг сухого платидиума, смешанного «сх темроге» с $0,25 \text{ см}^3$ стоматологического солкосерилгеля. На первичный очаг на 1 этапе подводилась суммарная очаговая доза 40 изоГр [6].

Оценивали особенности твердотельных образцов сыворотки крови (фазии сыворотки крови) у 5 практически здоровых людей и больных РПП в зависимости от эффекта лечения. Для получения фазии осуществляли забор венозной крови в объеме 2 см^3 , центрифугированием отделяли клеточные элементы и полученную биожидкость наносили на предметное стекло в объеме 10 мкл. Процесс дегидратации длился 18–22 часа при температуре 22–24 °С и влажность 65–70% в открытых условиях без прямых потоков воздуха. Оценка морфоструктуры фазии осуществляли с помощью микроскопа «Leica» DM LS2 с увеличением от $\times 20$ до $\times 90$.

Результаты исследования и их обсуждение

В норме определяются три зоны фазии сыворотки: центральная, краевая и промежуточная. Причем, центральная выполнена дендритными структурами кристаллов солей, а краевая (белковая) аморфна с зернистыми кристаллическими вкраплениями и системой прикраевых трещин радиальной направленности с соединением в аркады. В условиях патологии появляются специфические изменения в физико-химическом составе и морфологической картине фазии сыворотки [2]. Маркеры патологических процессов не были выявлены.

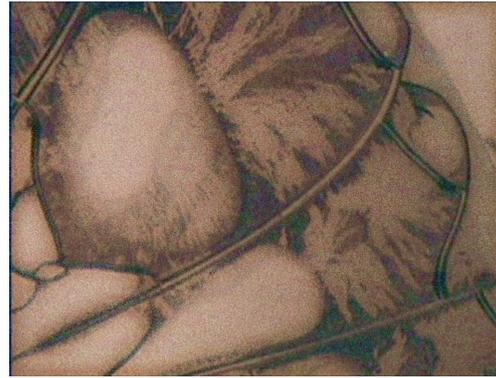
При изучении текстуры фазии сыворотки до начала лечения и в процессе роста опухоли в 100% случаев установлено нарушение нормотипа структуропостроения. Краевая зона, как правило, была аморфизирована или с небольшим количеством хаотически расположенных тонких коротких трещин. В центральной зоне отмечалось резкое угнетение кристаллизации солей. Единичные кристаллы полностью утрачивали дендритную форму, имели линейный характер роста с образованием ветвей первого порядка. При краевой дегидратации выявлялись маркеры деструкции, которые представляли собой кристаллы высвобожденного холестерина. В отдельных фазиях наблюдалось формирование наслаивающихся друг на друга ступенчатых прямоугольных пластин неправильной формы, была отмечена высокая концентрация токсических эндогенных белков, обуславливающая появление структур типа «морщин» и токсических «бляшек». По всей окружности краевой и промежуточной зоны отмечали присутствие маркеров воспалительных процессов в виде полей разветвленных языков Арнольда и ковров Серпинско-

го (рис. 1). Наблюдали растрескивание белковой краевой зоны и образование коротких циркулярных, а также лучевых трещин вокруг округлых белковых конгломератов высокой плотности. Ближе к центральной зоне были заметны структуры, демонстрирующие процессы подавления роста солей белками, которые оплавливали формирующиеся ветви солей и блокировали их надмолекулярную структуру. Промежуточная зона, как и краевая, отличалась высоким уровнем содержания гранул патологических белков, наличием аномальной формой жидких кристаллов, цветных включений с оттенками розового, малинового, желтого и коричневого цвета. Иными словами, избыток патогенных продуктов, главным образом воспалительных и токсических белков, а также холестерина, обуславливал сбой процессов самоорганизации, что выражалось нарушением ауторитмов кристаллизации белков и солей. Неравномерность слоев белка, отсутствие системы трещин краевой зоны, появление маркеров некробиотических и деструктивных изменений отражали картину патоморфологических изменений сыворотки крови больных РПП. Такая картина фазии сохранялась у больных РПП в случаях когда не удавалось получить клинический эффект от химиолучевых воздействий. Присутствие в сыворотке крови большого количества белков воспаления обуславливало преобладание суммарной энергетической и аутоволновой активности токсических продуктов воспалительных реакций над энергетическим потенциалом физиологических молекул. Доминирование патологически устойчивых изменений свидетельствовало о хроническом десинхронозе и глубоких нарушениях системных взаимосвязей в результате сохранения влияния опухоли и неэффективности противоопухолевых воздействий.

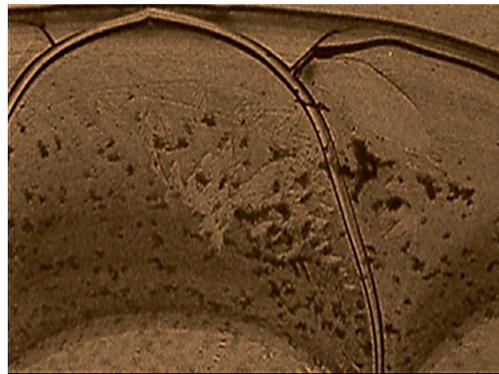
Можно полагать, что увеличение фракций патологических белков при отсутствии регресса и стабилизации местнораспространенного РПП, обуславливает возможность их внесистемной агрегации и включению механизмов фолдинга, что приводит к образованию визуализированных мультипленочных адгезивных структур кластерной природы с различной пространственной симметрией. Нами были морфологически идентифицированы скручивающиеся в трубки пленки с элементами доменной структуры. Известно, что чем выше онкотическая активность белка, тем плотнее он сжимает солевые структуры и тем меньше диаметр конкреции и более четко выражен окружающий по периметру белковый слой [2].



а



б



в

Рис. 1. Фрагменты фаций сыворотки крови у больных РПР: а. при росте опухоли, б. стабилизация процесса с частичной регресс РПР. Маркеры воспаления – «языки Арнольда» и «поля Серпинского» (а, б, в); на фоне формирования системы радиальных трещин пигментные липидно-белковые коагломераты (в)

В случаях, когда при проведении комплексного лечения, включающего лекарственное, лучевое и локальное химиотерапевтическое воздействие с использованием ультразвука, наступала частичная регрессия опухоли (уменьшение объема более чем на 50%), кристаллографическая картина сыворотки больных РПР менялась. При слабой регрессии и стабилизации роста опухоли ротовой полости была отмечена краевая кристаллизация воспалительных белков, проявившаяся в виде структурного рисунка известных «языков Арнольда» и «ковров Серпинского». В фациях РПР они формируются при наложении альтернативных волн соответствующей амплитуды и частоты и, по мнению В.Н. Шабалина и С.Н. Шагохиной [2], демонстрируют происходящие процессы аннигиляции с возникновением безритмического пространства. В данных наблюдениях при частичной регрессии опухоли можно отметить снижение онкотической

активности белков основы фации и прочности белково-солевых агрегатов. Об этом свидетельствовали образованные концентрационные волны, формирование локальных внутрифрактальных волн и аннигиляций, которые были сформированы токсическими и воспалительными белками. Были выделены позитивные признаки самоорганизации в центральной зоне с преобладанием кристаллов солей крупных и средних размеров. Несмотря на доминирование линейного роста с ветвями I порядка, на препаратах фаций сыворотки выявлялись централизованные монокристаллы с ветвями II порядка. При более эффективном лечении рака слизистой полости рта под влиянием химиолучевой терапии с включением локальных воздействий лекарственного препарата и ультразвука наблюдалась сложная надмолекулярная перестройка компонентов сыворотки, наблюдалось ее очищение от патогенных включений и структурирование краевой зоны. Несмотря

на восстановительный характер системной самоорганизации сыворотки крови больных при полной и частичной регрессии опухоли ротовой полости, можно было верифицировать морфологические маркеры сопутствующих патологических процессов. Помимо воспалительных реакций проявлялись признаки печеночной недостаточности. В центре фации кристаллизовались полидисперсные пигментированные конгломераты крупных и средних размеров, представляющие собой свободную форму продуктов незавершенного метаболизма печени с желчными пигментами. (Рис. 1). Насыщенность липопротеиновыми фракциями различной оптической плотности определялась по внутренней структуре отдельностей, особенно в краевой зоне. Однако, при полной регрессии опухоли, в фациях, наряду со специфическими воспалительными структурами, четко выявлялись мелкие и крупные темные конгломераты неопределенной формы – признаки деструктивных и некротических процессов. При частичной регрессии опухоли (полной и частичной) были также зафиксированы процессы «фолдинга» белка. При полной регрессии опухоли в фациях сыворотки крови также встречалась форма кристаллизации белка в виде «стекло» террасоподобной и трубчатой формы (рис. 2). Во всех случаях эффективного лечения также четко прослеживалась солевая кристаллизация в расширенной центральной зоне, заполнение промежуточной зоны мелкими белковыми гранулами, а также четкое структурирование краевой зоны с тенденцией нормотипу радиально-аркадных трещин. Доминирование синхронизированных ритмов комплементарных соединений белка (преимущественно, альбумина) и солей определило формирование полноценных радиальных трещин, равномерно делящих фацию на сектора.

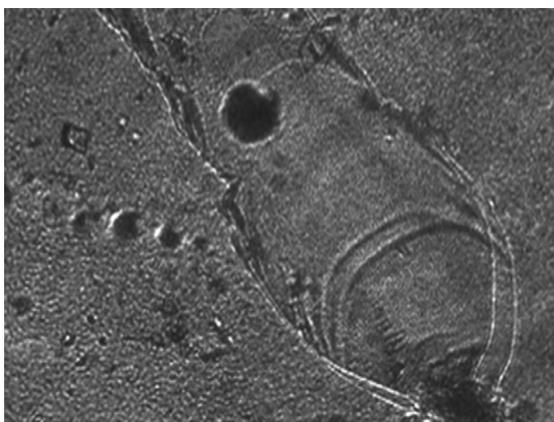


Рис. 2. Фрагменты фаций сыворотки крови у больных РПР: форма кристаллизации белка в виде «стекло»

В сыворотке крови было установлено восстановление системы радиальных трещин, соединяемых аркадами и образующими сектора, отдельности и конкреции, несмотря на присутствие морфологических маркеров сопутствующих патологических процессов и специфических аллотропных форм белка типа «стекло», оцениваемый в литературе как возможный маркер опухолевого процесса [1, 3]. Иными словами, при более эффективном лечении рака слизистой полости рта под влиянием химиолучевой терапии с включением локальных воздействий лекарственного препарата и ультразвука наблюдалась сложная надмолекулярная перестройка компонентов сыворотки крови. Она характеризовалась, с одной стороны, заметным упорядочиванием белково-солевых соотношений самой биожидкости с восстановлением зонального расположения кристаллизации солей и роста ветвей I и II порядка, обеспечивающих активизацию биоминерализации, как эффективного механизма обезвреживания влияния патогенных продуктов метаболизма. С другой стороны, фиксировалось усиление попадания в окружающую среду регрессирующей опухоли элементов некротических и деструктивных процессов, сопровождающих рассасывание опухолевого очага. Это было наглядно продемонстрировано образованием в фациях сыворотки «капсул» с оптически плотными белковыми конгломератами округлой и трубчатой форм, скоплением пигментированных липидно-белковых конгломератов.

Таким образом, было показано, что при развитии патологических процессов в фации сыворотки крови грубо нарушаются не только системные (трещины, сектора) и подсистемные признаки самоорганизации, но и появляются структурные маркеры патологических процессов: интоксикации – токсических белков в виде «морщин» и «бляшек», воспалительных белков – «языки Арнольда» и «поля Серпинского», кристаллов в виде «стекло».

Заключение

В фациях сыворотки крови больных РПР обнаружена высокая распространенность маркеров патологических процессов типа «ковров Серпинского», токсических «бляшек», скоплением пигментированных липидно-белковых конгломератов. Можно предполагать, что одновременно с полной регрессией опухоли на уровне организма не исчезают процессы десинхронизации и нарушения метаболизма внутренних органов, особенно проявления воспалительных и токсических

реакций, а восстановление гомеостаза происходит постепенно. Таким образом, клиничко-диагностические данные морфологии биологических жидкостей позволяют выявлять патологические отклонения на разных этапах опухолевого роста, что расширяет представление о патогенезе онкозаболевания и характеризует эффективность проводимого лечения.

Список литературы

1. Рапис Е.Г. Изменение физической фазы неравновесной пленки комплекса белков плазмы крови у больных с карциномой // Журнал технической физики. – 2002. – Т. 72, вып. 4. – С. 139–142.
2. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. – М.: «Хризостом», 2001. – 303 с.
3. Шихлярова А.И., Непомнящая Е.М., Машурова С.А., Протасова Т.П., Куркина Т.А. Морфологические особенности твердотельных пленок сыворотки крови у больных с метастазами сарком мягких тканей // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 7. – С. 62–65.
4. Шихлярова А.И., Шейко Е.А., Атамачиди Д.П., Куркина Т.А. Мониторинг морфоструктуры цереброспинальной жидкости при проведении адьювантной химиолучевой терапии в сочетании с центральным воздействием магнитного поля у больных со злокачественными глиальными опухолями головного мозга // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 5 (ч. 2). – С. 238–241.
5. Шихлярова А.И., Шейко Е.А., Сергостьянц Г.З., Куркина Т.А. Оценка системных структурообразующих элементов фаций сыворотки крови больных раком легкого // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований – 2015. – № 5 (ч. 2). – С. 265–269.