

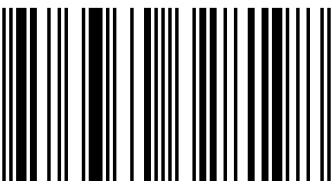
Обнаружение феномена симметрии на каком-то этапе развития любого явления, означает громадную удачу. Тип симметрии открывает качество явления, а четкость симметризации позволяет выделять стадии его развития. В книге показано как, используя такую методологию, удалось понять развитие фокусов ракового и неракового роста в молочной железе. Плодотворность подхода проверена на щитовидной железе и матке. Книга рассчитана на врачей онкологов, морфологов, научных работников и любых интересующихся тайной «рака».



Виталий Даниленко



Даниленко Виталий Иванович - доктор медицинских наук, ВГМУ, профессор кафедры патологической анатомии. Проживает в городе Воронеж, РФ.



978-3-330-32819-8

Симметрия и рак

Методология и морфогенез

LAP
LAMBERT
Academic Publishing

Виталий Даниленко

Симметрия и рак

Виталий Даниленко

**Симметрия и рак
Методология и морфогенез**

LAP LAMBERT Academic Publishing RU

Impressum / Выходные данные

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek: Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Alle in diesem Buch genannten Marken und Produktnamen unterliegen warenzeichen-, marken- oder patentrechtlichem Schutz bzw. sind Warenzeichen oder eingetragene Warenzeichen der jeweiligen Inhaber. Die Wiedergabe von Marken, Produktnamen, Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u.s.w. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Библиографическая информация, изданная Немецкой Национальной Библиотекой. Немецкая Национальная Библиотека включает данную публикацию в Немецкий Книжный Каталог; с подробными библиографическими данными можно ознакомиться в Интернете по адресу <http://dnb.d-nb.de>.

Любые названия марок и брендов, упомянутые в этой книге, принадлежат торговой марке, бренду или запатентованы и являются брендами соответствующих правообладателей. Использование названий брендов, названий товаров, торговых марок, описаний товаров, общих имён, и т.д. даже без точного упоминания в этой работе не является основанием того, что данные названия можно считать незарегистрированными под каким-либо брендом и не защищены законом о брэндах и их можно использовать всем без ограничений.

Coverbild / Изображение на обложке предоставлено:
www.ingimage.com

Verlag / Издатель:
LAP LAMBERT Academic Publishing
ist ein Imprint der / является торговой маркой
ICS Morebooks! Marketing SRL
4, Industriala street, 3100 Balti, Republic of Moldova / Молдова
Email / электронная почта: info@omnascriptum.com

Herstellung: siehe letzte Seite /
Напечатано: см. последнюю страницу
ISBN: 978-3-330-32819-8

Copyright © Виталий Даниленко
Copyright © 2017 ICS Morebooks! Marketing SRL
Alle Rechte vorbehalten. / Все права защищены. Saarbrücken 2017

Виталий Даниленко



БИОГРАФИЯ

Даниленко Виталий Иванович, Доктор медицинских наук, ВГМУ, Профессор кафедры патологической анатомии, Воронеж, РФ.

Соавторы: Единственный автор сборника

Категория: Наука, медицина, морфология, опухолевый рост

Ключевые слова: методология, симметрия, морфогенез, дисгормональные гиперплазии, опухоли, молочная железа, щитовидная железа, матка.

Введение.

Обнаружение феномена симметрии на каком-то этапе развития любого явления, означает громадную удачу. Тип симметрии открывает качество явления, а четкость симметризации позволяет выделять стадии его развития. В книге показано как, используя такую методологию, удалось понять развитие фокусов ракового и неракового роста в молочной железе. Плодотворность подхода проверена на щитовидной железе и матке.

Книга рассчитана на врачей онкологов, морфологов, научных работников и любых интересующихся тайной «рака».



СИММЕТРИЯ И РАК

(методология и морфогенез)

ING_19017_00477

Аннотация.

Оглавление

1. СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОГЕНЕЗА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	6
2. ОРГАНИЗАЦИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ПЛАСТА ЖЕЛЕЗИСТОГО ДЕРЕВА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	34
3. ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЦЕНТРЫ СЭМБА В МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ	40
4. «ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЦЕНТРЫ», «РАДИАЛЬНЫЕ РУБЦЫ», «КОМПЛЕКСНЫЕ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЕ ПОРАЖЕНИЯ» - ЧТО ЭТО?	45
5. ВАРИАНТЫ МОРФОГЕНЕЗА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	60
6. К АНАЛИЗУ ОРГАНИЗАЦИИ УЗЛОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО МЕРЕ УДВОЕНИЯ ИХ ОБЪЕМА.	66
7. «РАДИАЛЬНЫЕ РУБЦЫ» НАЙДЕНЫ В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ	74
8. О МОРФОГЕНЕЗЕ "МЕЛКИХ УЗЕЛКОВ" В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ	75
9. МОРФОЛОГИЯ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ	79

Статья 1. СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОГЕНЕЗА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Постоянно увеличивающаяся заболеваемость и смертность женщин от рака молочной железы /Н.П.Напалков и соавт., 1981/ определяет необходимость изучения этого заболевания. Между тем, морфогенез рака молочной железы существенно неясен. Во многом это связано со сложностью реконструкции динамических процессов по статическим морфологическим картинам. Традиционный описательный подход не позволяет объективно восстанавливать временную последовательность изменений. Такая возможность появляется только при использовании современных общенаучных положений о развитии систем /Г.П.Короткова, 1968; В.И.Васильева, 1971; М.И.Сетров, 1971; Е.А.Седов, 1983; Г.Г.Автандилов, 1981; А.И. Струков, В.П. Петленко, О.И. Хмельницкий, 1981/.

Системный анализ процессов физиологической регенерации, неракового и ракового формообразования в молочной железе требует уточнения уровней иерархии изучаемой системы, выяснения особенностей отношений соответствующих элементов на разных уровнях иерархии. В доступной литературе подобные сведения о молочной железе практически отсутствуют. Таким образом, остается актуальным целый ряд вопросов, решение которых должно существенно приблизить нас к пониманию закономерностей морфогенеза ракового роста в молочной железе.

Цель и задачи исследования

Главная цель работы явилось выяснение последовательности этапов морфогенеза рака молочной железы. В связи с этим поставлены следующие задачи:

1. уточнить иерархию системы «эпителий молочной железы»,
2. выяснить, с какого уровня иерархии появляются такие качественные определенности как «мастопатия» и «рак»,

3. разработать формализованные описания – модели физиологической регенерации, неракового /при мастопатии/ и ракового формообразования в молочной железе.
4. наметить подходы к объективной идентификации морфоструктур молочной железы при мастопатии и раке.

Научная новизна

Впервые обосновано, что для понимания закономерностей физиологической регенерации, формообразования при мастопатии и раке, в молочной железе необходимо различать такие уровни иерархии как : «клетка», «некоторое упорядоченное множество или группа клеток – эпителиальная пролиферативная единица /ЭПЕ/, «некоторое упорядоченное множество ЭПЕ – гистоструктура», «некоторое упорядоченное множество гистоструктур – порцион», « некоторое упорядоченное множество порционов – орган».

Впервые установлено, что качественная определенность таких состояний системы «эпителий молочной железы» как норма, мастопатия, рак появляется только с уровня «некоторых упорядоченных множеств клеток» и выявляется лишь при представлении этих состояний в виде процессов – способов отношений некоторых количеств групп клеток /ЭПЕ/. Это означает, что в молочной железе понятие «рак» на уровень «клетка» не сводимо.

Впервые показано, что возникновению новых типов взаимоотношений групп клеток /мастопатии или раку/ предшествует особое, предельное между уровнями «клетка» и «группа клеток – ЭПЕ» состояние – «некоторое однородное неупорядоченное множество клеток /сферионд/. В зависимости от того, на какое количество каких групп клеток разделится «сферионд», возникают либо целостные системы высокосвязных гистоструктур /нераковое формообразование, /либо суммативные системы дискретных гистоструктур /раковое формообразование/.

Впервые определена возможность выявления объективных признаков рака молочной железы через анализ таких свойств систем новообразованных гистоструктур как: тип симметрии, величину градиента структурной

анизотропии, степень связности гистоструктур в фокусе роста. Показано, что количественные исследования ракового роста в молочной железе необходимо основывать не данных представляемых не в виде вариационных рядов, а обязательно в виде рядов динамики.

Практическая ценность

Новые данные о морфогенезе рака молочной железы, динамические представления о физиологической регенерации, патологическом формообразовании в этом органе используются при дифференциальной диагностике гистологических картин нодозных гиперплазий и рака.

Системный подход к анализу формообразовательных процессов в молочной железе намечает новое направление в исследовании опухолевого роста.

Материал и методы

Материалом для исследования явилась ткань молочной железы 732 женщин в возрасте от 27 до 66 лет, оперированных по поводу подозрения на рак в онкодиспансерах г. Воронежа за период с 1972 по 1981 г.г. В 20 случаях патологической деформации ткани не обнаружено /норма/, в 671 случае мастопатии выявлено 2012 фокусов формообразования: из них в 1026 преобладала правильная типичная пролиферация эпителия, в 579 фокусах – простые папиллярные кисты, в 305 – аденоэз, в 102 – фиброаденома; в 41 случае рака найдены узлы диаметром от 1 до 3 см/ 35 – инфильтрирующий, 2-решетчатый, 2- папиллярный, 1- внутрипротоковый неинфильтрирующий/.

Материал для электронной микроскопии готовился по стандартным методикам. По окрашенным толуидиновым синим полутонким срезам пирамидки прицельно затачивались на : 1. крупных междольковых протоках /КМП/, 2. конечных дольковых протоках /КДП/, 3. конечных внутридольковых трубках /КДТ/, 4. различных деформированных гистоструктурах при мастопатии, 5. мелкоочаговых пролифератах из одинаковых округлых темных клеток /особое состояние – «предел»/, 6. раковых гистоструктурах.

Ультратонкие срезы готовили на ультратоме LKC – 3, контрастировали уранил ацетатом и цитратом свинца, а затем исследовали в электронных микроскопах УЭМВ – 100 и JKM – 7A.

Для получения объективных представлений о взаимоотношениях эпителиальных клеток была предпринята серия морфометрических исследований на разных уровнях увеличения. В начале с экрана электронного микроскопа /x3,000/ определялись количественные соотношения вариантов клеток. Для этого было подсчитано в норме – 1759 клеток, при мастопатии – 992, в «пределе» - 476, при раке – 609 / всего 3836клеток/. Через частоты вариантов клеток рассчитывали /по Е.А.Седову, 1976/ коэффициент стохастичности $/G/$, как показатель степени неупорядоченности систем клеток и /по Г.Г.Автандилову, 1980/ коэффициент относительной организованности $/\Gamma/$, как показатель степени упорядочности, характера детерминированности состояний.

С помощью контрольной системы с экрана электронного микроскопа /x 6.000/ определялись исходные параметры для расчетов ядерно – цитоплазматического индекса /ЯЦИ/, размеров ядра /Ря/, коэффициентов плотных и рыхлых ядрышек /Кядр, Крядр/, поверхностно-объемных отношений ядра /S/V/, объемной плотности митохондрий /V V/. В норме было просчитано 961 клетка, при мастопатии – 326, в «пределах» -154, при раке -303 /всего 1744 клетки/.

С негативностью электронограмм /x30.000/ определялись параметры необходимые для расчетов показателя порогового комплекса /ППК/, коэффициента деформации ядра /Кдеф/. Было просчитано: в норме – 580 клеток, при мастопатии – 117, в «пределе»- 78, при раке – 147 /всего 922 клетки/.

С позитивов электронограмм /x 30.000/ определялись /по А.С.Ягубову и В.А. Кацу, 1976/ параметры для расчетов коэффициентов полирибосомного /Кп/ и эргастоплазматического /Кэ/ аппаратов клеток. Было просчитано: в норме – 160 клеток, при мастопатии, в «пределе» и при раке по 60 клеток /всего 340 клеток/.

Полученные на ультраструктурном уровне 12 морфометрических коэффициентов составлялись так, чтобы иметь объективное представление о интенсивности ядерно-цитоплазматических и энергетических процессов. Это позволило объективно оценивать степень зрелости и активность пролиферации каждого из выделенных вариантов эпителиальных клеток.

Светооптически /х 900/ с помощью рисовального аппарата РА – 6У строились ряды динамики ядерно-цитоплазматического индекса /ЯЦИ/ вдоль гистоструктур в норме /30 рядов по 100 клеток/, при мастопатии /50 рядов по 100 клеток и 20 рядов – по 300/ и раке /30 рядов по 100 клеток и 20 по 300/. Ряды динамики анализировались методом регрессионного и спектрально-корреляционного анализа.

Под лупой х20-40, частью по ступенчатым срезам, выяснялся характер взаимоположения гистоструктур, возникающих в фокусах неракового и ракового формообразования /всего 2053 фокуса /.

Результаты исследования:

1. Эпителий молочной железы – варианты клеток и их роль.

При обсуждении вопросов гистогенеза рака молочной железы очень важным является выделение в эпителиальном пласте этого органа камбимальных, стволовых элементов. Однако, из-за того, что структура клеток весьма вариабильна, а единый подход к их классификации отсутствует, сохраняются противоречия в мнениях о том, какие клетки следует считать камбимальными. По Radnor /1972/, Slirling, Chandler /1976/ - это базальные светлые, по Gould,Miller, Jao /1975/ - базальные темные, по И.А.Гачечиладзе /1981/ - миоэпителиальные.

Чтобы разобраться в этих вопросах мы решили классифицировать клетки молочной железы не сами по себе, а как это принято в отечественной гистологии /А.А.Заварзин, 1938; В.П. Михайлов, 1972/ рассматривая их как части целостного эпителиального пласта. При таком подходе в протоках и дольках молочной железы удалось выделить 9 вариантов клеток: апикальные

темные, светлые и пикноморфные /АТ, АСВ, АПМ/, базальные округлые темные /БОТ/, слабо вытянутые темные и светлые /БТ, БСВ/, резко вытянутые с большим количеством цитоплазматических фибрилл /»миоэпителиальные»/ /МЭП/, пикноморфные /ВПМ/ и клетки – мигранты /КМ/.

Сравнение морфометрических характеристик ультраструктур эпителиальных клеток показало, что просветление эпителия молочной железы сопровождается снижением интенсивности ядерно-цитоплазматических отношений /по ЯЦИ, Ря, S|V, Кдеф, ППК/. Следовательно, в молочной железе, также как и в других органах /Д.С.Саркисов, 1973; С.М. Секамова, Г.П.Бекетова, 1975/, посветление цитоплазмы клеток связано с расходованием ультраструктур в результате активного функционирования. Это означает, что светлые клетки не могут рассматриваться как камбимальные.

На роль камбимальных элементов гораздо больше подходят базальные округлые темные клетки. Именно они имеют наивысшие значения ЯЦИ, неспецифические белок синтетические процессы в них /по Кпядр, Кп/, преобладают над специфическими /по Крядр, Ка/, уровень энерго процесса /по ВV/ также наивысший. Если учесть правильную форму ядер /по Кдеф/, то поверхностно-объемные соотношения /по S|V/ в базальных округлых клетках достаточно активны. БОТ имеют ядра с мелкодисперсными хроматином, большое количество плотных ядрышек /по Кпядр/. В них слабо выражены органеллы свойственные зрелым клеткам. Все остальные эпителиальные клетки молочной железы имели гораздо более выраженные признаки либо апикальной, либо базальной дифференцировки.

2. Организация систем эпителиальных клеток в молочной железе.

Полученные об округлых темных клетках данные показали, что для понимания морфогенеза рака молочной железы необходимо иметь представление о распределении этих незрелых клеток вдоль железистого дерева. Это важно потому, что некоторые авторы /З.В.Гольберг, 1974; Haagensen, 1972; Willinqs, Rise, 1978/ предполагая преимущественную локализацию незрелых клеток то в

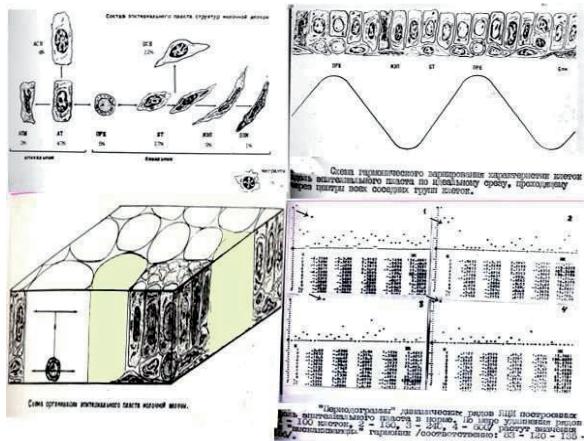
протоках, то в дольках, пытаются связать возникновение рака с определенными отделами железистого дерева.

Раздельное изучение крупных междольковых /КМП/, конечных дольковых /КДП/ протоков и конечных внутридольковых трубок /КДТ/ позволило установить, что эпителиальный пласт на разных уровнях железистого дерева одинаково высоко упорядочен /R для КМП равен 0,74; для КМП – 0,75; для КДТ – 0,75/ с примерно одинаковым количеством БОТ клеток /около 5%/ . Морфометрические характеристики сходных вариантов клеток в протоках и дольках практически не отличались. Например, ЯЦИ для БОТ клеток в КМП равно $47,7 \pm 0,99$, в КДП – $46,2 \pm 1,9$, в КДТ – $46 \pm 1,06$. Все это показывает, что нет никаких оснований для предложений о преимущественном возникновении рака молочной железы в протоках или дольках. Это следствие подтверждается и тем, что недифференцированные клетки располагаются вдоль железистого дерева равномерно.

Исследование положения БОТ клеток показало, что они лежат поодиночке, на некотором расстоянии друг от друга. Регенерация от одиночных камбимальных элементов характерна для эпидермиса и его производных. Ф.М.Летучая, С.А.Кетлинский /1960/. Christophers /1972/, Potten, Allen /1976/ установили, что по ходу такой регенерации эпителиальные клетки образуют особым образом упорядоченные группы «эпидермальные» или «эпителиальные пролиферативные единицы» /ЭПЕ/.

Если эпителиальный пласт железистого дерева молочной железы регенерирует в системах типа ЭПЕ, то тогда на секущих вдоль пласта свойства клеток должны варьировать с периодом равным диаметру групп клеток. Если гистологические срезы проходят случайно, то периодичность варьирования будет замаскирована. Выявить скрытую периодичность можно с помощью спектрально-корреляционного анализа / Н.Н.Букреева и соавт., 1977/. При таком методе доказательством периодичности считается обнаружение в начале графиков /«периодограмм»/ небольшого количества резко «выскакивающих» гармоник. По мере удлинения анализируемых рядов спектральная мощность

этих гармоник /НК/ должна возрастать. Именно такие изменения были обнаружены на наших «перидограммах». В 20 исследованных рядах резко «выскакивало» только $4,76 \pm 53$ гармоник. Причем НК этих гармоник увеличивалось по мере удлинения рядов /для ряда в 100 клеток НК – 83, в 150 клеток – 120, в 240 клеток – 135, в 600 клеток -186/.(схема.1)



Использованный подход подтвердил, что в молочной железе все эпителиальные клетки действительно образуются от одиночно лежащих округлых темных клеток. По ходу регенерации при этом возникают особым образом упорядоченные системы

клеток – ЭПЕ. В этих целостных системах изменения свойств отдельных клеток /потемнение, просветление, изменение формы, появление фибрилл и др./ являются следствием взаимодействия части и целого. А раз так, то сам диапазон разнообразия свойств клеток может использоваться как доказательство существования систем типа ЭПЕ. Что очень важно, так как разнообразие клеток присуще всем гистоструктурам молочной железы в норме, при мастопатии и раке.

И действительно, на «периодограммах» построенных вдоль крупных солидных пролифератов при мастопатии отмечены все признаки существования открытой периодичности варьирования свойств клеток. Резко «выскакивали» только немногочисленные гармоники в левой части графиков. Их НК нарастала по мере удлинения рядов /для ряда в 100 клеток – 55, в 150 – 105, в 200 – 155, в 600 - 443/.

Следовательно, также как и в норме, гистоструктуры при мастопатии представляют собой системы групп клеток типа ЭПЕ.

При раке диапазон разнообразия клеток достаточно широк. Однако периодичность варьирования свойств клеток вдоль раковых гистоструктур по «периодограммам» не выявляется. По-видимому, вектора роста соседних ЭПЕ при раке не складываются по единому, общему для всей гистоструктуры направлению. Для выявления ЭПЕ при раке необходимо использование вычислительных методов позволяющих выявлять короткие гармонические составляющие. К сожалению, эти методы пока только разрабатываются /М.К.Чернышов, 1976/.

Таким образом, в системе эпителий молочной железы необходимо различать такие уровни иерархии как: «клетка», «некоторое упорядоченное множество клеток – ЭПЕ», «некоторое упорядоченное множество ЭПЕ – гистоструктура», некоторое упорядоченное множество порционов – орган». Отличия гистоструктур, по-видимому, зависят от размеров, формы и общего количества групп клеток /ЭПЕ/.

Опираясь на данные спектрально-корреляционного анализа можно представить присущий нормальным гистоструктурам способ отношений ОПЕ в виде гармонической кривой. Такое формальное описание «нормы» соответствует научным понятиям о гомеостазе как процессе непрерывного варьирования параметров систем вокруг каких-то устойчивых, средних значений /Д.С.Саркисов, 1971; 1981/.

Различение в системе «эпителий молочной железы» таких уровней иерархии как «клетка» и «некоторое упорядоченное множество клеток – ЭПЕ» позволяет по новому подойти к рассмотрению проблемы начала рака молочной железы.

Во-первых, в ином свете представляют причины безуспешности отыскания специфических признаков «раковой» клетки. Само определение нормы, мастопатии и рака как особых способов отношений некоторых упорядоченных множеств клеток, исключает сведение качественного своеобразия каждого из этих состояний на уровень «клетка».

Во-вторых, в системах типа ЭПЕ свойства любой клетки определяются всеми остальными клетками. Следовательно, для возникновения любой, сколько-нибудь дифференцированной клетки необходимо предварительное развитие системы типа ЭПЕ, возрастание целостности которой и проявится в увеличении различий составляющих это целое частей – конкретных клеток. Отсюда сходство некоторых вариантов клеток в норме при мастопатии и раке говорит только о существовании групп клеточной организации (ЭПЕ), но не позволяет заключать, что те или иные клетки при раке произошли от похожих на них клеток нераковых гистоструктур. Получается, что **ни одна из эпителиальных клеток нераковых гистоструктур не может рассматриваться как прямой предшественник клеток при раке.**

На первый взгляд это нонсенс. Должен же откуда-то возникать рак. Однако подобные парадоксы возникают каждый раз, как только развитие рака представляется в виде непрерывного /в пределах одного уровня иерархии/ процесса. Поэтому введение в процесс развития рака скачка, момента перерыва непрерывности является решающим условием для выяснения возникновения рака. Именно с отрицание непрерывности развития рака делает понятными указания М.Ф.Глазунова /1971/, Д.И. Головина /1992/ на то, что гистология опухоли не есть гистогенез.

Рассмотрение скачка /предела/ как одного из реальных состояний системы «эпителий молочной железы», сразу же открывает необходимость использования понятий «норма», «мастопатия», «рак» только на соответствующих уровнях иерархии. Здесь важно учесть, что ограничение понятий не только не мешает познанию, а наоборот является необходимейшим условием для выяснения законов явлений / В.С. Готт, В.С. Тюхтин, Э.М. Чудинов, 1974/.

Отсюда, можно думать, что **поиски особых «раковых» признаков у отдельных клеток опухолей бессмысленны**. Опухолевый рост, по-видимому, специфичен на более высоком чем «клетка» уровне иерархии. В рамках таких представлений словосочетание «раковая клетка» столь – же пусто, как и

«раковая молекула» или «раковый атом». Именно здесь необходимо отдать должное проницательности корифеев, подчеркивающих отсутствие единой «опухолевой» клетки /Н.А.Краевский, 1978/.

3-Типы отношений групп клеток – «эпителиальных пролиферативных единиц» (ЭПЕ) в молочной железе.

Полученные соображения показали, что развитие рака молочной железы можно рассматривать в плане становления типов отношений некоторых упорядоченных множеств клеток (ЭПЕ). Возникновение любого нового способа отношений ЭПЕ / из спектра возможных для системы «молочная железа»/ несомненно, может начаться только после скачкообразного появления некоторого количества новых ЭПЕ. Эти, по-иному упорядоченные множества клеток не могут возникнуть путем постепенных перестроек старых ЭПЕ.

Ведь качественное своеобразие ЭПЕ обеспечивается их высокой целостностью. После определенных пределов нарушения взаимоотношений компонентов этого целого /клеток/, ЭПЕ как система исчезает. Следовательно, между старыми системами взаимодействующих /связных/ групп клеток, должно существовать локальное неупорядоченное множество клеток. Такое положение опирается на присущую всем материальным системам закономерность, согласно которой одно явление, многообразие, сущность, порождает другое явление, многообразие, сущность, через качественно своеобразное третье явление, «предел». Сущность «пределов» состоит в однообразии, вероятностной детерминации, суммативном состоянии целостности / П.И.Визир, А.Д.Урсул, 1976; В.И.Кириллов, 1980; А.М.Миклин, 1980; А.И. Струков, В.П. Петренко, О.К. Хмельницкий, 1981/.

Таким образом, при изучении развития рака молочной железы особое внимание следовало обратить на локальные скопления одинаковых округлых темных клеток. Это же вытекает и из работ ведущих онкоморфологов / Л.М.Шабад, 1979; Н.А. Краевский, В.И. Роттенберг, 1980; В.В.Гольберт, Г.А. Франк, 1980; А.В. Смольянников, 1982 отмечающих особый, «предраковый» характер мелкоочаговых скоплений одинаковых, «молодых», темных клеток.

Информационный анализ состояния системы «эпителий молочной железы»								
Состояния ЭМЖ	Варианты клеток	Pi	n	Нм ЭМЖ	Нф	Ни	R	G
Норма (1759 Клеток)	АПМ	0,03	9	3,16	2,36	0,8	0,7 5	0,34
	АСВ	0,04						
	АТ	0,47						
	БОТ	0,05						
	БТ	0,17						
	БСВ	0,12						
	МЭП	0,09						
Мастопатия (392 клетки)	БПМ	0,01	7	3,16	1,97	1,19	0,6 2	0,61
	КМ	0,02						
	ПМ	0,02						
	ОСВ	0,03						
	ОТ	0,31						
	БТ	0,41						
	БСВ	0,19						
«предел» (176 клеток)	МЭП	0,01	4	3,16	0,75	2,41	0,2 4	3,16
	КМ	0,02						
	ОСВ	0,01						
Рак (609 клеток)	ОТ	0,85	6	3,16	2,12	1,04	0,6 7	0,49
	БТ	0,12						
	БСВ	0,02						
	ПМ	0,13						
	ОСВ	0,27						
	КМ	0,02						

Примечания: Pi – частота вариантов клеток, n – количество вариантов, Нм – максимальная неопределенность, Нф – фактическая неопределенность, Ни – избыточная неопределенность.

Правильность ассоциаций мелкоочаговых пролифератов из «молодых» темных клеток с особыми, «пределными» состояниями подтвердили и подсчеты под электронным микроскопом количественных соотношений клеток. По сравнению с гистоструктурами в «норме», при «мастопатии» и «раке» – в «пределах» диапазон разнообразия клеток резко

сужен. Отсутствовали пикноморфные /ПМ/, миоэпителиальные /МЭП/ и клетки – мигранты /КМ/. Округлые светлые /ОСВ/, вытянутые темные и светлые /БТ, БСВ/ клетки встречались изредка. Основная масса /85%/ клеток была представлена округлыми темными.

Кроме сужения диапазона разнообразия элементов, состояниям «предела» должна соответствовать максимальная неупорядоченность и вероятностная детерминация /Е.А. Седов, 1976; А.И. Струков, В.П. Петленко, О.К. Хмельницкий, 1981/. Объективно оценить эти свойства систем позволяет информационный анализ. Как видно из таблицы, «пределное» состояние действительно отличается максимальной неупорядоченностью. Значение коэффициента стохастичности /G/ в этом состоянии /3,17/ превышает значения этого показателя неупорядоченности в норме /0,34/, при мастопатии /0,61/ и раке /0,49/.

Характер детерминации состояний системы «эпителий молочной железы» мы определяли через коэффициент относительной организованности /R/. По К.К.Кадырову, Ю.Г. Антомонову /1974/, Г.Г. Автандилову /1980/ значение R в пределах от 1,0 до 0,3 гарантируют жесткую детерминацию, а ниже 0,3 –

вероятностную. По полученным данным (таблица) этот коэффициент в норме – 0,75, при мастопатии – 0,63, при раке – 0,67, что указывает на жесткую детерминированность таких состояний системы «эпителий молочной железы». Лишь для мелкоочаговых пролифератов из «молодых» темных клеток коэффициент R ниже 0,3 /он равен 0,24/. **Это доказывает существование в молочной железе качественно неопределенных, вероятностно детерминированных состояний, «пределенных» между «не раком» и «раком».** Моменты вероятностной детерминации /соответствуют тем самым ранним стадиям процессов развития, когда его направление еще не предопределено /А.И.Струков, В.П.Петленко, О.К. Хмельницкий, 1981/. Следовательно, именно из «пределенных» состояний должен начинаться морфогенез, как мастопатии, так и рака молочной железы.

Возможность дихотомичного, а вернее мультиальтернативного изменения качества в какие-то моменты развития /скачок/ предусматривается во всех современных схемах развития рака /Л.М.Шабад/ 1979; П.А.Боговский, 1982; Foulds, 1969/. Однако, допуская существование скачков качества, авторы схем не касаются вопроса о конкретных количественных характеристиках локуса системы, где происходит скачок. Определить их, помогают методологические работы о развитии /Г.П.Короткова, 1960, Л.В. Смирнов, 1971, М.И.Сетров, 1971; В.И. Кириллов, 1980/ согласно которым, локусам изменения качества должны соответствовать предельные, зеркальные /минимум-максимум/ изменения количественных признаков связанных с противоположными свойствами систем.

Для поисков «минимаксов» была проведена морфометрия ультраструктур эпителиальных клеток при мастопатии, в «пределе» и при раке. Исследовались гистоструктуры с четкими картинами пролиферации эпителия – крупные солидные пролифераты при мастопатии, протоковоподобные солидные комплексы клеток при раке. Как оказалось, в «пределе» действительно наблюдаются максимально высокие значения коэффициентов указывающих на активность пролиферации /ЯЦИ, Ря, S|V, Кдеф, Кпдр, Кп/, при

минимальных значениях показателей степени зрелости клеток /Крядр, Кэ/. Следовательно, при формальном представлении, зону «предела» можно определить по минимаксу - участку, где значения параметров со знаком плюс и минус, симметрично, зеркально и максимально расходятся.

Таким образом, весь полученный нами комплекс представлений и сведений показывает, что изменения качественной определенности состояний системы «эпителий молочной железы» представляет собой, в пределах одного уровня иерархии, прерывистый, циклический, фокусный процесс. Схема каждого цикла однотипна: исходное состояние-скачок-последующее состояние /для качества/; исходный стационарный уровень – предел /минимакс/ - новый стандартный уровень /для количества/. Однотипность изменений уровня количественных параметров при развитии разнокачественных состояний, /например мастопатии и рака/, видна по средним значениям любых показателей. И действительно (таблица), мастопатия не отличается от рака при обычном /вариационные ряды/ представлении любых данных. Следовательно, для объективного различия мастопатии и рака необходимы иные подходы.

Вследствие многоуровневости системы «молочная железа», предельные состояния в ней должны повторяться по мере восхождения процесса формообразования по уровням иерархии. Рассматривая мастопатию и рак как способы /типы/ отношений групп клеток, мы тем самым предполагаем, что самым важным для нас пределом является переход с уровня «клетка» на уровень «некоторое упорядоченное множество клеток». Учитывая структурную направленность работы, в названии главного для нас «предела» должна была получить отражение его важнейшая структурная деталь. Исходя из разработок Г.П.Коротковой /1968/, Л.В.Смирнова /1971/, В.И.Васильева /1971/ такой деталью могла стать только сферическая форма. Это проявление идеальной симметрии каких-то свойств, всегда выступает в качестве неотъемлемого признака межуровневых, предельных состояний. Отсюда можно полагать, что истинно предельными между уровнями «клетка» и «некоторое упорядоченное

множество клеток» являются не просто мелкоочаговые, а обязательно шарообразные скопления одинаковых округлых темных клеток – «сфериоиды».

4.Морфогенез мастопатии

Введение понятия «сфериоид» позволило перейти к исследованию изменений пространственной структуры конкретных фокусов формообразования при мастопатии и раке. Здесь было естественно предположить, что если мастопатия и рак возникает из «сфериоидов», то ранние стадии формообразования должны характеризоваться фокусностью. Возникающие тканевые структуры должны располагаться векторам роста от центра фокусов – места возникновения «сфериоидов». Причем, если нераковый и раковый рост действительно качественно разные явления, то типы симметрии фокусов формообразования при мастопатии и раке должны отличаться.

Наши предположения о ранних стадиях морфогенеза мастопатии и рака подтверждаются хорошо известным фактом очаговости патологического роста в молочной железе. Раковые узлы имеют симметрию шара, а при мастопатии, радиально – лучевую (так называемые «пролиферативные центры» (ПЦ) (Semb, 1928).

Отличия типов симметрии нераковых и раковых фокусов роста в молочной железе до сих пор привлекало мало внимания. Это связано как с недооценкой методологического значения симметрии, так и с проведением неверных параллелей между частотой обнаружения морфологами симметричных фигур и их значением в морфогенезе мастопатии и рака. Логика подобных параллелей такова – раз симметричные объекты идентифицируются редко, значит, их роль в морфогенезе мастопатии и рака не может быть значимой. Однако редкость идентификации явления вовсе не обозначает редкости его существования, а может быть связана с кратковременностью этапа симметризации, сложностью трехмерных представлений по неприцельным двумерным сечениям и т.д. Играют роль размеры фокусов тканевого роста, их количество и взаимоположение. Кроме этого, радиальная симметрия опознается реже, чем шаровая потому, что последняя выявляется даже на касательных срезах

фокусов, а радиально-лучевая только на центральных. Вот почему, при отсутствии целенаправленных поисков, симметричные объекты регистрировались только в 4-5% случаев мастопатии /Hamperl, 1975; Fisher et all, 1979/, а целенаправленность повысила эти цифры до 16-17%.

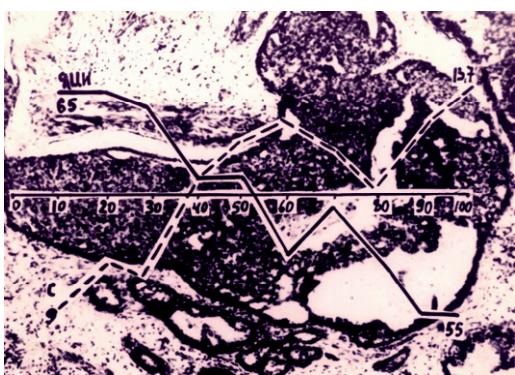
Кроме того, при рассмотрении вопросов развития, редкость каких-то картин вовсе не означает, что ими можно пренебрегать при выяснении происхождения финальных структур. Да и вообще симметрия является слишком серьезной закономерностью материального мира, чтобы не попытаться использовать ее хотя бы в методологическом плане, тем более, что ее изменения позволяют объективно определять этапы процессов развития.

Учитывая изложенные соображения, мы обратили особое внимание на исследование симметричных фокусов формообразования при мастопатии и раке. Когда при мастопатии выявлялась симметрия фокусов формообразования, то она всегда была радиально-лучевой. По ступенчатым гистотопографическим срезам, удалось обнаружить «пролиферативные центры» /ПЦ/ в 12 случаев мастопатии из 671 /17%. Более чем в половине случаев (52%), ПЦ были множественными – до 60-80 штук в одной железе. Их размеры варьировали от 0,1 до 1,8 см. Маленькие «пролиферативные центры» чаще состояли из 20-40 конусовидных зон, расходящихся радиально от центра. К средине ПЦ, каждая такая зона чаще образована солидными массами эпителиальных клеток.

Ранее нами было показано, что солидные пролифераты при мастопатии состоят из групп клеток типа «дифферонов» - ЭПЕ. Очевидно, гистоструктуры формируются только по накоплению достаточного количества ЭПЕ, а их гистология определяется характеристиками ЭПЕ. Отсюда, из-за нарастания разницы условий, к перipherии ПЦ должны увеличиваться отличия гистологических картин. И действительно, оказалось, что по мере укрупнения нераковых фокусов формообразования, солидные пролифераты эпителия исчезают, а разнообразие гистоструктур растет. Через ПЦ формируются все характерные для мастопатии структуры: кисты, деформированные протоки и трубки /картины «аденом», «склерозирующего аденоэза», «папилл» и др./.

Однотипность формирования гистологически различных нераковых структур подтверждается и данными морфометрии по векторам роста фокусов неракового формообразования (на фото 1 – показано как градиентно снижается активность пролиферации /по ЯЦИ/ и повышается диапазон разнообразия /по С). Закономерность не зависит ни от размеров фокусов неракового формообразования, ни от гистологических особенностей, возникающих в этих фокусах гистоструктур.

Развитие по сходным закономерностям внешне /количественно/ различных структур доказывает, что все деформированные тканевые структуры при мастопатии являются частными выражениями внутренне /качественно/ единого, целостного процесса неракового формообразования в молочной железе. Отсюда, мнение о мастопатии как о сборе биологически неоднородных состояний /Р.Скарфф, Г.Торлони, 1969/ неверно.



Целостность неракового формообразования подчеркивают и его общесистемные признаки: радиально-лучевая симметрия, высокий градиент структурной анизотропии от центра к периферии фокуса роста. Следовательно, на нераковый характер конкретных

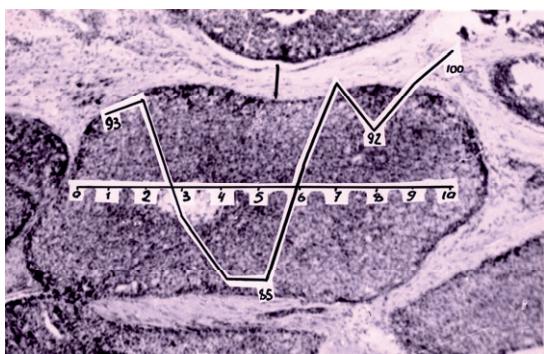
гистологических структур указывает: 1-наличие только одного направления (вектора) роста, совпадающего с радиусом данного фокуса формообразования, 2-четкий прямолинейный градиент свойств гистологических структур по этому вектору.

Для проверки таких следствий, было отобрано 20 гистоструктур типа крупных солидных внутри протоковых или внутри кистозных пролифератов. Регрессионно-кореляционный анализ изменений уровня ЯЦИ подтвердил, что каждый из нераковых пролифератов имеет только одно направление по

которому ЯЦИ клеток прямолинейно снижается . Закономерность доказывается достоверно высокой $r = 0,89$ $z=1,422$ $t=5,36$ $P <0,001/$ корреляцией 20 пар эмпирических и выравненных по прямой, теоретических рядов динамики ЯЦИ. Таким образом, формальной моделью морфогенеза гистоструктур при мастопатии может служить градиентно идущая прямая.

5. Морфогенез рака молочной железы

Изучение раковых узлов в молочных железах показало, что раковое формообразование протекает по законам присущим суммативным системам /с низкой коррелированностью элементов/. Раковые узлы вначале имеют симметрию расширяющихся сфер с низким градиентом свойств. Гистоструктуры рака в таких узлах отличаются однообразием /своим для каждого отдельного узла/, что хорошо видно на ступенчатых срезах. Эта же закономерность следует и из данных морфометрии. Активность пролиферации эпителия /по ЯЦИ/ практически не изменяется от центра к периферии латентных раковых узлов. Получается, что фокусы ракового формообразования не имеют единого центра роста. Каждая из составляющих узел раковых структур растет сама по себе. Механизм такого роста можно особенно отчетливо понять, исследуя достаточно крупные раковые гистоструктуры.



На ступенчатых срезах видно (фото.2), что в раковых гистоструктурах отсутствует преобладающее направление изменений свойств клеток. Зона пролиферации, как кожура яблока, окружает каждую раковую

гистоструктуру. Степень структурированности /ленто, трубкоподобные фигуры/; явления дискератоза или дистрофии нарастают к ядру каждой отдельной раковой гистоструктуры. Подобное распределение свойств показывает, что каждая раковая гистоструктура растет всей своей периферией

во все стороны сразу. Регрессионно–корреляционный анализ изменений уровня ЯЦИ (через 20 раковых гистоструктур отобранных из разных узлов) показал, что активность пролиферации изменяется через раковые гистоструктуры по параболе. Выровненные по формуле параболы теоретические ряды динамики ЯЦИ, высоко достоверно / $r=0,62$, $z=0,25$, $t=2,99$, $P<0,01$ / коррелировали с эмпирическими рядами.

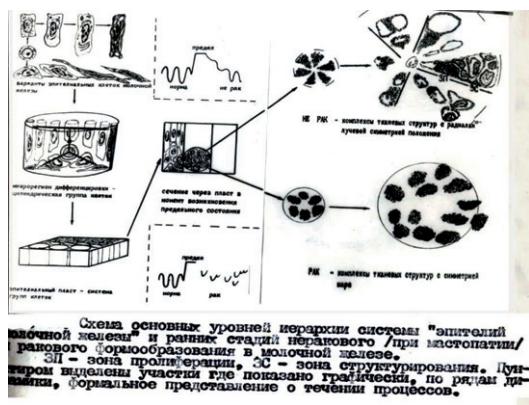
Кроме того, по ходу регрессионно-корреляционного анализа выяснилось, что характеризующие раковые гистоструктуры параболы имеют лимитные /свои для каждого узла/ размеры. Т.е., достижению раковой гистоструктурой определенной величины, характеризующая парабола не удлиняется, на ней появляется новый параболический участок. Светооптически этому соответствует образование на раковой гистоструктуре перетяжки, которая отделяет выбухающую, почкообразную часть (фото.2). Вероятно, что для раковых гистоструктур существуют лимиты связности /пределы количества групп клеток, взаимодействие которых определяет данную гистологию/. То, что связность раковых гистоструктур существенно ниже, чем нераковых, доказывается и при исследовании раковых узлов по ступенчатым срезам. Под лупой хорошо видно, что вне зависимости от гистологии (мелкие скопления раковых клеток или крупные солидные массы типа «внутрипротоковых»), трехмерно они всегда оказываются лишь несвязными друг с другом фрагментами.

Полученные данные показывают, что феномен “почкования”, описанный В.В.Быстровой /1972/, А.С. Горделадзе /1974/ как частный вариант инвазии, на самом деле является основным способом увеличения количества раковых гистоструктур. Именно механизмом почкования от первой раковой гистоструктуры можно объяснить последовательность этапов морфогенеза раковых узлов в молочной железе. Возникшая из “сферида” после его разделения на группы клеток первая целостная, лимитная по размерам, раковая гистоструктура, вначале почкуется во все стороны. Новые раковые гистоструктуры продолжают почковаться в свободные зоны. Соседние раковые

гистоструктуры несомненно тормозят рост друг друга, поэтому активность роста по мере увеличения количества раковых гистоструктур будет смещаться к периферии фокусов формообразования. Только такая последовательность событий может обеспечить однообразие несвязных /дискретных/ гистоструктур, возникновение из них систем с симметрией расширяющейся сферы. Феномен почкования позволяет понять, как может осуществляться инфильтративный рост внешне не инвазивных гистоструктур.

По накоплению в фокусе роста достаточного количества раковых гистоструктур, механическая плотность и рентген контрастность этого участка органа должны повышаться скачкообразно. Отсюда становится понятным клинически внезапное обнаружение сразу крупных узлов, что характерно для рака молочной железы /Shorey, 1971; Gady, 1972/. Полученные представления также хорошо согласуются с данными В.В. Серова, В.Б. Золоторевского /1979/ о наличии при раке молочной железы периода “диффузного роста”, предшествующего узлообразованию.

Итак, ранние стадии ракового роста в молочной железе характеризуются формообразованием дискретных гистоструктур, образующих суммативные системы. Формальной моделью раковой гистоструктуры может считаться дискретная парабола. Векторное представление данных позволяет вскрывать качественное своеобразие раковых гистоструктур.



Новые данные о ранних стадиях морфогенеза мастопатии и рака молочной железы позволяют предложить новое теоретическое описание этих процессов как особых вариантов формообразования (схема.2).

Такое описание требует предварительной формулировки

исходных положений: 1. пусть состояния “физиологическая регенерация –

норма”, “нераковое формообразование – мастопатия” и ”раковое формообразование” являются динамическими процессами. Их суть - взаимодействие некоторых количеств каждый раз по особому упорядоченных множеств клеток типа «эпителиальных пролиферативных единиц» /ЭПЕ/. Формальными моделями этих взаимодействий являются для «нормы» - гармоническая кривая, для «мастопатии» - градиентная прямая, для «рака» - дискретная парабола, 2. пусть взаимодействия групп клеток типа ЭПЕ определяется как отбор.

При таких условиях «норма» в молочной железе может рассматриваться как стационарный процесс, где отбор идет на фоне равенства отбираемых вариантов /соседних ЭПЕ/. Изменение условий взаимодействия /возраст, гормональные пертурбации/ нарушает это равенство, и приспособленность отдельных вариантов /целостность отдельных ЭПЕ/ может снижаться. Вследствие генетических, геномных или эпигеномных изменений могут возникать клетки с характеристиками, не соответствующими месту занимаемому ими в «диффероне» - ЭПЕ. Такое выделение отдельной клетки снизит тормозящее влияние на нее всех других клеток ЭПЕ, что вызовет увеличение темпов деления этой клетки. Размножение обособившейся клетки приведет к формированию некоторого укрупняющегося однородного множества клеток - «сферида». Такая однородная, суммативная масса - предельное состояние между уровнями “клетка” и “ЭПЕ”, будет увеличиваться только до определенных пределов. По мере увеличения «сферида», вследствие нарастания пространственных неоднородностей, в нем начнет увеличиваться разнообразие клеток. Наконец наступит момент, когда «сферид» перестанет существовать как однородная, неупорядоченная, связная масса. Он скачком разорвется, разделится на несколько более или менее упорядоченных групп клеток – возникнут новые ЭПЕ.

В зависимости от количества и размеров, новых ЭПЕ, очевидно возможны два варианта формообразования. При первом «сферид» разделяется на 20-40 новых ЭПЕ. Такого количества «новых» ЭПЕ по видимому недостаточно для

построения «новой» гистоструктуры – как целостной системы «новых» ЭПЕ. Поэтому вначале происходит полимеризация ЭПЕ и только после их накопления, от центра неракового роста начинается формирование картин вначале «пролиферативной», а затем и «не пролиферативной» мастопатии. По радиусам фокусов неракового формообразования («пролиферативных центров»), это проявляется четким прямолинейным градиентом структурной анизотропии.

Работами И.И. Шмальгаузена /1968/ доказано, что концентрация отбираемого варианта обратно пропорциональна величине его селекционного преимущества. В нашем случае это размеры, количество новых ЭПЕ и темпы их формирования. Если разделение «сфераида» будет относительно медленным, то размеры возникших из него новых ЭПЕ окажутся соизмеримыми с размерами старых ЭПЕ / селекционное преимущество нового отбираемого варианта невелико/. Тогда из-за взаимной конкуренции новых ЭПЕ со старыми, преимущество нового отбираемого варианта будет снижаться. Новые ЭПЕ будут постепенно вовлекаться в системные взаимодействия с старыми ЭПЕ. Связность системы “молочная железа” на уровне гистологических структур восстановится. Из-за снижения относительного селекционного преимущества, количество новых гистоструктур не будет увеличиваться, процесс морфогенеза прекратится. В дальнейшем новообразованные структуры подвергнутся атрофии и склерозу. Подобная динамика изменений характерна для неракового формообразования, при котором целостность организма как системы органов, существенно не изменяется.

Возможен другой вариант формообразования, когда из-за высокого селекционного преимущества, темпы роста «сфераида» окажутся столь высоким, что он разделится на иное, чем 20-40, количество новых ЭПЕ. Они, вероятно, будут иметь существенно иные свойства, чем старые ЭПЕ. Такого количества новых ЭПЕ, по-видимому, достаточно для скачкообразного перехода процесса формообразования на следующий уровень иерархии.

Возникнет дискретная, отличающаяся от старых, новая целостная система из новых ЭПЕ, новая (раковая) гистологическая структура. Ее вид будет определяться количеством, размерами, формой и другими характеристиками новых ЭПЕ. Вследствие высокого селекционного преимущества новых ЭПЕ над старыми, будет происходить полимеризация раковых гистоструктур первого порядка. Однако, из-за суммативности фокуса роста, лимитности каждой раковой гистоструктуры, увеличение количества ЭПЕ в ней приведет к отпочковыванию, дублированию, полимеризации новых гистоструктур. В фокусе подобного формообразования зоны увеличения количества новых ЭПЕ и новых гистоструктур не будут пространственно разделяться. Весь фокус формообразования при этом будет образован гистоструктурами однотипными с исходной. Из-за несоответствия характеристик новых и старых ЭПЕ непрерывность системы на уровне гистоструктур восстановливаться не будет.

По мере укрупнения размеров фокусов такого формообразования, взаимная конкуренция новых ЭПЕ будет расти, что должно проявиться вначале в повышении разнообразия клеток, а затем и в нарастающих их дистрофических изменениях. Зона активного увеличения количества новых (раковых) гистоструктур будет все время смещаться к периферии фокусов ракового формообразования. По достижению достаточного количества новых гистоструктур формообразование перейдет на следующий уровень иерархии – «некоторое упорядоченное множество гистоструктур - порцион» (первичный узел рака). Новый порцион будет также лимитен и дискретен. Связность системы и на этом уровне иерархии не восстановится. По достижению определенных размеров новый порцион будет полимеризироваться (метастазы) как целое до тех пор, пока формообразование не перейдет на следующий уровень иерархии – «некоторое упорядоченное множество порционов – орган». Такое формообразование приведет к нарушению целостности «старых органов», как систем «старых порционов» и всего организма, как системы органов, что вызовет гибель организма. Подобная динамика изменений

очевидно и есть суть того варианта формообразования, который принято называть раком.

Новое описание вариантов формообразования в молочной железе во многом гипотетично, нуждается в существенной детализации. Но мы все-таки излагаем его, так как это помогает уже в текущей практике целенаправленно выявлять некоторые объективные морфологические признаки рака молочной железы, намечает новое направление в исследовании опухолевого роста.

Выводы

1-Все эпителиальные клетки молочной железы в норме, при мастопатии и раке являются производными округлых темных клеток. Отличия вариантов эпителиальных клеток вызваны изменениями по ходу созревания и разницей в интенсивности функционирования. Темную цитоплазму могут иметь и активно пролиферирующие – округлые темные клетки /из-за обилия полисом/, и высокодифференцированные “миоэпителиальные” клетки /из-за множества фибрилл/ и пикноморфные клетки. Просветление цитоплазмы клеток связано с истощением их ультраструктур вследствие активного функционирования.

Гистоструктуры молочной железы в норме, при мастопатии и раке состоят из пространственно организованных особым образом групп клеток: дифферонов, «эпителиальных полиферативных единиц» /ЭПЕ/. Характеристики отдельных эпителиальных клеток зависят от их положения в группе, определяются всеми остальными клетками ЭПЕ. Поэтому нельзя полагать, что те или иные клетки при раке прямо происходят от тех или иных клеток нераковых гистоструктур. Регенерация гистоструктур молочной железы идет от округлых темных клеток, с пролиферацией которых связано начало как мастопатия, так и рака.

(дальнейшее - статья №2 в нашем сборнике)

2-Системный подход к изменениям гистоструктур молочной железы по ходу неракового и ракового формообразования показал, что основным условием для понимания закономерностей морфогенеза мастопатии и рака является осознание пределов применимости понятий «норма», «мастопатия» и «рак». В молочной железе такие явления как «норма», «мастопатия», «рак» не могут

быть целиком сведены на уровень «клетка». Качественная определенность этих состояний выделяется наиболее полно при их представлении в виде процессов – особых способов отношений некоторых количеств определенным образом упорядоченных «дифферонов» – групп клеток /ЭПЕ/. Характерный для нормы тип отношений ЭПЕ формально может быть выражен в виде гармонической кривой, для мастопатии – в виде градиентной прямой, для рака – в виде лимитной, дискретной параболы.

3-Переход от одного качественно определенного состояния системы “эпителий молочной железы” к другому, /например, от нормы к мастопатии или раку/ происходит скачок, через особое, предельное между уровнями «клетка» и «некоторое упорядоченное множество клеток» состояние – «некоторое неупорядоченное шарообразное множество одинаковых округлых темных клеток» – «сферионд». Именно из-за такого начала формообразование при мастопатии и рака носит фокусный характер, а положение новообразующихся гистоструктур характеризуется симметризацией вокруг одной точки – места возникновения “сфериона”. Морфологические характеристики начинающегося из «сфериона» неракового или ракового формообразования определяются тем, на какое количество каких групп клеток типа ЭПЕ разделяется очаговый шарообразный пролиферат из округлых темных клеток по достижению предельных для себя размеров.

(дальнейшее - статья №5 в нашем сборнике)

3-Морфогенез мастопатии начинается тогда, когда “сферионд” разделяется на такое количество /обычно 20-40/, таких групп клеток типа ЭПЕ, которого очевидно недостаточно для построения новой целостностной гистоструктуры. Из-за этого, к периферии фокуса формообразования вначале происходит накопление достаточного количества групп клеток типа ЭПЕ /фаза пролиферации/, а затем образование непрерывных, связных гистоструктур / фаза структурирования/. Внешний вид гистоструктур проявляющихся к периферии фокуса формообразования, известного на ранних стадиях своего существования под названием “полиферативный центр” Сэмба, определяется

комбинацией условий в данном секторе. Поэтому для периферии фокусов неракового формообразования характерно значительное разнообразие гистоструктур.

Однотипное развитие внешне различных, но обязательно высоко связных гистоструктур /кист, деформированных труб, папилл и др./ показывает, что все деформированные гистоструктуры при мастопатии являются частными выражениями единого целостного процесса неракового формообразования в молочной железе. Высокую целостность формообразования при мастопатии подтверждаются и общесистемные признаки целостности, справедливые для всех материальных систем: радиально-лучевой тип симметрии и высокий градиент структурной анизотропии от центра к периферии фокусов роста.

(дальнейшее статьи №3, №4 в нашем сборнике).

4-Морфогенез рака молочной железы начинается с разделения сфероида на такое количество, таких новых групп клеток типа ЭПЕ, которого достаточно для построения новой, целостной, дискретной гистоструктуры. Несмотря на то, что внешний вид этой гистоструктуры может колебаться /в разных фокусах/ от мелкого скопления клеток до крупного дольково- или протоково- подобного фрагмента, изменения по ходу ракового формообразования однотипны. Первая раковая гистоструктура и ее производные почкуются и полимеризуются в свободные от других подобных гистоструктур зоны каждый раз, как только достигают предельной для себя величины. Поэтому образуются системы с симметрией расширяющейся сферы /раковые узлы/, состоящие из однотипных, но растущих независимо друг от друга гистоструктур.

Однотипное развитие внешне одинаковых /в рамках одного фокуса формообразования/, но на самом деле независимо растущих, мало связных, дискретных гистоструктур открывает характерную для рака суммативность формообразования. Эта качественная особенность ракового роста проявляется и в присущих всем раковым узлам общесистемных признаках суммативности: шаровом типе симметрии, низком градиенте структурной анизотропии от центра узлов к периферии. *(дальнейшее - статьи №5, №6 в нашем сборнике).*

5-Диффузно-очаговый характер, пестроту гистологических картин при мастопатии и раке молочной железы можно объяснить разными пространственно-временными сочетаниями разного количества фокусов формообразования. Частное сочетание в одной и той же молочной железе фокусов неракового и ракового формообразования указывает на сходство условий необходимых для активации формообразования процессов, но не устанавливает непосредственной связи любых не раковых и раковых гистоструктур. Для развития мастопатии и рака необходимо предварительное возникновение объективно неопределенных, состояний - «сфериондов» (мелкоочаговых пролифераторов из одинаковых округлых темных клеток).

6-Исходя из общенаучного значения феномена симметризации, перспективно его использование при анализе морфогенеза патологического тканевого роста в других органах.

(дальнейшее статьи №7, №8, №9 в нашем сборнике).

Практические рекомендации

1. Проявление в молочной железе мелкоочаговых пролифераторов из одинаковых округлых темных клеток необходимо рассматривать как угрожающее, в клиническом смысле «предраковое» состояние.
2. Диагностику рака молочной железы по гистологическим препаратам можно основывать на принципиальной разнице в пространственной организации не раковых и раковых тканевых структур. Для этого патогистологу следует сравнивать картины в центрах и по перipherии как фокуса роста в целом, так и в составляющих фокус структурах по отдельности. При разработке программы машинной диагностики рака необходимо не скалярное /вариационные ряды/, а векторное /ряды динамики/ представление данных.
3. Гистологический диагноз рака молочной железы может быть поставлен даже в случаях, когда морфологическая анаплазия выражена слабо, если удается выяснить: что подозрительные гистоструктуры однообразны и лежат друг подле друга в виде фокуса; что к центру каждой из них однотипно снижается

степень гиперхромии ядер, величина ядерно-цитоплазматического отношения, нарастают проявления дистрофии клеток; что на подозрительных гистоструктурах имеются перетяжки, фрагментирующие эти гистоструктуры на однотипные части.

4. Состояние базальной мембранны раковых гистоструктур не может служить основанием для различия неинфильтративного и инфильтративного роста. Это связано с тем, что количество раковых гистоструктур увеличивается почкованием, которое обеспечивает инфильтративный рост при непрерывной базальной псевдо мембране. Базальная мембрана в принципе не может рассматриваться как механическое препятствие росту клеток.

5. Присущее раку молочной железы клинически **внезапное выявление крупных** /до 1-3 см диаметром/ **раковых узлов**, по-видимому, **связано не столько с дефектами клинико-рентгенологических обследований, сколько с отсутствием феномена узла до накопления достаточного количества раковых гистоструктур в фокусе ракового формообразования.** Иначе говоря, инфильтративный рост раковых гистоструктур предшествует образованию узлов.

6. Рак молочной железы не начинается от одной клетки. По ходу развития раковых узлов, формообразование гистоструктур идет неравномерными скачками. Это означает, что расчеты от «первой» клетки, предположения о постоянстве времени удвоения объема раковых узлов неверны. Отсюда мнение о длительном /5-15 летней/ доклиническом развитии рака молочной железы представляется необоснованным. По-видимому, период доклинического развития рака молочной железы гораздо короче, чем сейчас предполагается.

МОСКВА, Московский научно-исследовательский Онкологический институт имени П.А. Герцена, диссертация, 1983.

Статья №2 ОРГАНИЗАЦИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ПЛАСТА ЖЕЛЕЗИСТОГО ДЕРЕВА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Эпидермис и некоторые другие эктодермальные производные имеют сотовобразную пространственную организацию эпителиальных пластов [2]. Ячейками являются особые столбчатые группы клеток с камбиальным элементом в центре — эпидермальные пролиферативные единицы (ЭПЕ). Учитывая эктодермальное происхождение молочной железы, можно предположить, что эпителиальный пласт железистого дерева этого органа также организован сотовобразно. Решение проблемы потребовало определить, какие из эпителиоцитов молочной железы являются камбиальными элементами, как они располагаются в эпителиальном пласте, формируются ли вокруг них столбчатые группы клеток типа ЭПЕ.

Материал методика. Изучена молочная железа 20 женщин в возрасте от 32 до 56 лет, удаленная при секторальных биопсиях в окружности небольших фиброаденом или липом. Материал для электронной микроскопии готовили по общепринятым методикам. Вначале были изучены варианты клеток эпителиального пласта на всех уровнях концевого отдела железистого дерева молочной железы (КОМЖ). Техника измерений описана ранее [3, 4]. Выявляли зависимость параметров эпителиоцитов от их взаимоположения в пласте, определяли камбиальные элементы. На основании типирования вариантов (1759 клеток) был проведен информационный анализ степени пространственной упорядоченности эпителиального пласта междольковых, внутридольковых млечных протоков и млечных альвеолярных проточек [6], был разработан подход, позволивший использовать методы математического анализа для объективного доказательства сотовобразной организации эпителиального пласта железистого дерева молочной железы [6]. Проведен спектрально-корреляционный анализ [1] 30 рядов динамики длиной от 100 до 600 клеток.

Результаты исследования и их обсуждение. Опираясь на особенности строения и пространственного расположения, в составе эпителиального пласта КОМЖ выделено 9 вариантов клеток: апикальные темные (АТ), светлые (АСВ) и пикноморфные (АПМ), базальные округлые темные (БОТ), базальные слабо вытянутые темные (БТ) и светлые (БСВ), базальные резко вытянутые темные с большим количеством фибрилл в цитоплазме—миоэпителиальные (МЭП), лимфоидные клетки, названные клетками-мигрантами (КМ). Детальное описание ультраструктуры выделенных

Таблица 1
Информационный анализ степени
организованности эпителиального пласта
на разных уровнях концевого отдела молочной
железы (КОМЖ)

Уровни КОМЖ	виды клеток	частота встречаемости	коэффициент организованности R	коэффициент статистичности G
Междолльковые протоки (МП)	АПМ	0,01	0,74	0,36
	АСВ	0,03		
	АТ	0,45		
	БОТ	0,06		
	БТ	0,18		
	БСВ	0,09		
	МЭП	0,14		
	БПМ	0,01		
	км	0,03		
	АПМ	0,02		
Внутридолльковые протоки (ВДП)	АСВ	0,04	0,75	0,33
	АТ	0,46		
	БОТ	0,06		
	БТ	0,16		
	БСВ	0,13		
	МЭП	0,10		
	БПМ	0,01		
	км	0,02		
	АПМ	0,04		
	АСВ	0,06		
Альвеолярные проточки (АП)	АТ	0,46	0,75	0,33
	БОТ	0,04		
	БТ	0,18		
	БСВ	0,14		
	МЭП	0,05		
	БПМ	0,01		
	км	0,02		
	АПМ	0,04		
	АСВ	0,06		

П р и м е ч а н и е . Б П М — базальные пикноморфные клетки. Остальные обозначения см. в тексте.

вариантов клеток опубликовано ранее [3]. При обычном просмотре под электронным микроскопом эпителиальный пласт разных уровней КОМЖ выглядит состоящим из разных сочетаний вариантов эпителиоцитов. Однако информационный анализ показал (табл. 1), что на всех уровнях железистого дерева эпителиальный пласт имеет устойчиво сходные сочетания вариантов эпителиоцитов. Равно высокой оказалась и степень сложности пространственной

организованности эпителиального пласта протоков и долек. Это видно (см.

Т а б л и ц а 2

Характеристика ультраструктур одноименных вариантов эпителиоцитов на разных уровнях концевого отдела молочной железы (КОМЖ)

Параметры	Уровни КОМЖ		
	Междольковые протокы	Внутридольковые протоки	Альвеолярные протоки
Апикальные темные клетки			
ЯЦИ	43,14±0,6	43,4±0,8	45,0±0,7
Кпядр. Δ/МИТ. v ^y	0,52±0,12	0,70±0,07	0,37±0,12
	4,23±0,21	4,31±0,22	4,17±0,18
Базальные темные клетки			
ЯЦИ	47,2±1,0	46,4±1,2	46,1±1,1
Кпядр. Δ/МИТ. v	0,13±0,03	0,13±0,04	0,21±0,04
	4,52±0,24	4,46±0,27	4,66±0,23

П р и м е ч а н и е. ЯЦИ — ядерно-цитоплазматический индекс; Кпядр. — коэффициент плотных ядрашек; $v_y^{\text{НГ}}$ — объемная плотность митохондрий.

уровнях концевого отдела молочной железы практически не отличаются по исследованным параметрам.

Морфометрия ультраструктур клеток позволила также уточнить роль каждого из вариантов эпителиоцитов (табл. 3). Выяснено, что посветление цитоплазмы клеток не следует связывать с пролиферацией. Для светлых клеток характерны низкие уровни показателей интенсивности белоксинтетических и энергетических процессов (см.табл. 3). По-видимому, в молочной железе, как это отмечено и для других органов [7], посветление клеток связано с их истощением в конце периода активного функционирования.

табл. 1) по равновысоким значениям коэффициента организованности (R), при низких значениях коэффициента стохастичности (G) для междольковых, внутридольковых протоков, альвеолярных трубочек. Отсюда следует, что какой-либо особой, камбиальной зоны в железистом дереве молочной железы не существует. Это же подтверждает и морфометрия ультраструктур клеток (табл. 2). Одноименные варианты эпителиоцитов на разных

0,2-1

0,1-



Спектральная мощность периодических составляющих в рядах динамики ядерно-цитоплазматического индекса, полученных вдоль эпителиального пласта протоков молочной железы.

По оси абсцисс — номера составляющих; по оси ординат — спектральная мощность.

Spectral power of periodical components in the raws of dynamics of the nucleo-cytoplasmic index, obtained along the epithelial stratum in the ducts of the mammary gland.

Abscissa — numbers of the components; ordinate — spectral power.

Т а б л и ц а 3

Сравнение вариантов эпителиоцитов молочной железы

Параметры	Варианты эпителиоцитов				
	АСВ	АТ	БОТ	БТ	БСВ
Кэ	108,0+7,87	264,0+20,5	95,0+5,69	125,0+7,95	99,0+5,9
Кядр.	0,62+0,05	2,7+0,24	0,73+0,07	0,54+0,16	0,36+0,09
Кп.	353,0+19,2	560,0+21,4	1241,0+54,5	781,0+29,4	468,0+24,9
Кядр. м/мнг.	0,33+0,04	0,54+0,14	1,37+0,12	0,13+0,07	0,093+0,022
vv	4,4+0,36	4,2+0,14	6,8+0,34	4,6+0,14	3,39+0,13

П р и м е ч а н и е . Кэ — коэффициент эргастоплазмы; Кядр. — коэффициент рыхлых ядрышек; Кп. — коэффициент полирибосомального аппарата; Кядр. — коэффициент плотных ядрышек; Vv^{МЭП} — объемная плотность митохондрий. Остальные обозначения см. в тексте.

Камбиальными элементами эпителия молочной железы, очевидно, являются БОТ. Именно они отличаются преобладанием неспецифического белкового синтеза (в них больше всего полисом, много крупных рыхлых ядрышек), высок уровень энергопроцессов. По мере созревания эпителия — от лежащих в пласте по-одиночке БОТ к клеткам апикального (АТ, АСВ) или базального рядов (БТ, БСВ, МЭП) начинают преобладать показатели специфического белкового синтеза (лучше развита эргастоплазма, меньше ядрышек и они плотные), падает интенсивность энергопроцессов. В конце каждой из ветвей созревания клетки становятся пикноморфными (АПМ или БПМ) и разрушаются. Таким образом, изучение этапов созревания эпителиоцитов в молочной железе подтвердило предположение об ячеистой организации эпителиального пласта железистого дерева этого органа. Повидимому вокруг каждой отдельно лежащей камбиальной клетки (БОТ)

формируется группа все более зрелых производных. Прямая идентификация таких групп по границам столбов ороговевающих клеток, как это было сделано для эпидермиса, в молочной железе невозможна. Поэтому был разработан иной подход. Мы полагали, что если эпителиальный пласт протоков и долек молочной железы действительно организован сотовобразно, то вдоль сечений, проходящих через центры соседних ячеек (групп клеток типа ЭПЕ), свойства клеток должны варьировать периодично. Учитывая случайное направление реальных гистологических срезов, периодичность будет замаскирована (зашумлена). Доказать наличие скрытой периодичности варьирования при спектрально-корреляционном анализе можно, если удлинять исследуемые ряды динамики параметров клеток, измеряемых вдоль эпителиального пласта.

Прибегнув к такому приему, удалось выявить (рисунок) ожидаемую закономерность. Спектральная мощность основной периодичной гармоники по мере удлинения анализируемых рядов заметно нарастала (для ряда в 100 клеток —83, в 150 клеток—120, в 240—135, а в 600—186). Полученные данные показывают, что эпителиальный пласт железистого дерева молочной железы пространственно организован как сотовобразная система из ячеек — особых столбчатых групп клеток типа известных в эпидермисе как ЭПЕ.

- ЛИТЕРАТУРА.**
1. Букреев А. Н., Катина Г. С., Кач Т. С., Ляшко О. Г. Применение методов спектрально-корреляционного анализа для изучения временной и пространственной организации тканей. Арх. анат., 1977, т. 72, вып. 2, с. 92—95.
 2. Графов Г. Я. Цитоархитектоника эпидермиса и эпидермальные пролиферативные единицы (ЭПЕ). Арх. анат., 1982, т. 82, вып. 4, с. 73—85.
 3. Даниленко В. И. К вопросу о вариантах клеток и камбиальных элементах эпителия молочной железы по морфометрии ультраструктур. Мед. реферат, журн., 1980, т. 6, вып. 3, публ. 385.
 4. Даниленко В. И. Полиморфизм клеток в дифференциальной диагностике эпителиальных пролифератов при дисплазиях и раке молочной железы. Арх. пат., 1981, т. 43, вып. 5, с. 93—94.
 5. Даниленко В. И., Рога А. И., Пашкова В. С. и Ягубова А. С. Анализ пространственной организации эпителиального пласта в молочной железе методом временных рядов. Мед. реферат, журн., 1981, т. 10, вып. 1, публ. 161.

6. Даниленко В. И. Варианты морфогенеза рака молочной железы. Вопр. онкол., 1984, т. 30, вып. 6, с. 74—78.
7. Саркисов Д. С. К проблеме структурного анализа биологических ритмов. Арх. пат., 1973, т. 35, вып. 12, с. 3—11.

ORGANIZATION OF THE EPITHELIAL STRATUM OF THE MAMMARY GLANDULAR TREE *A. S. Yagubov and V. I. Danilenko*

The main variants of epitheliocytes have been studied, cambial cells have been distinguished. Existance of peculiar columnar cells of epidermal proliferative units have been demostrated in the mammary gland. They determine honeycomb-shaped organization of the epithelial stratum of the glandular tree of the organ.

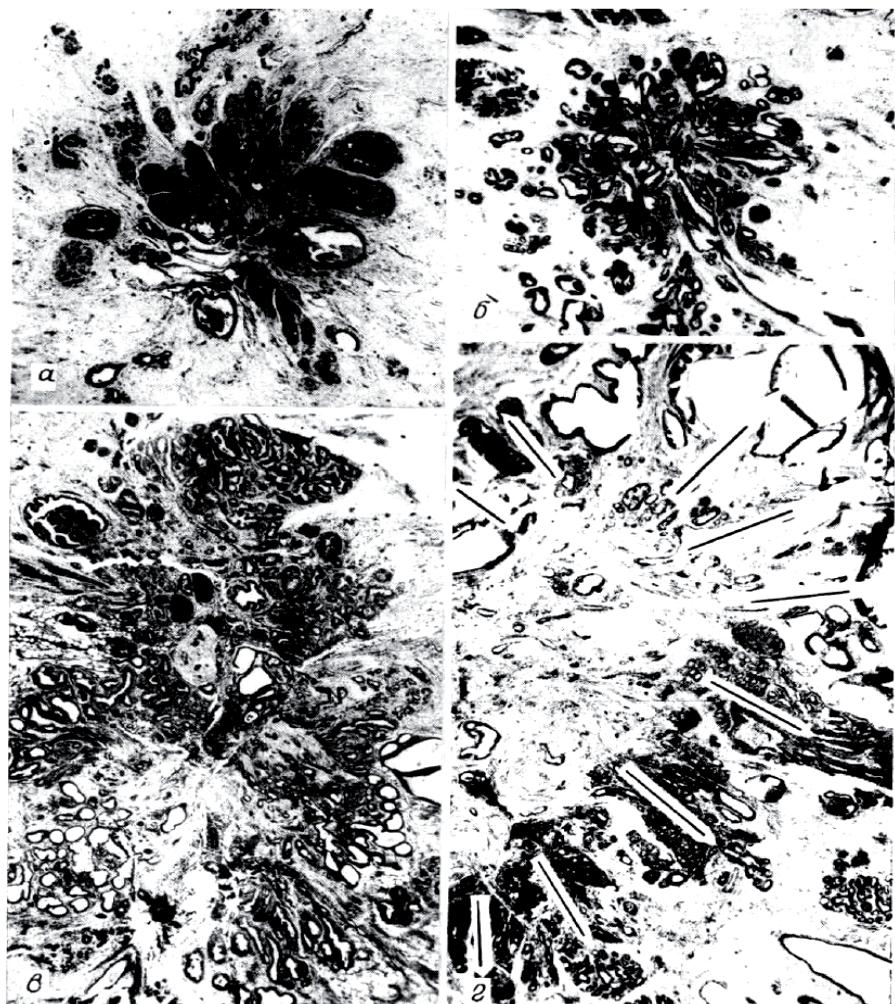
Department of Oncology, P. A. Herzen Institute of Oncology, Moscow

*ТОМ XCIV АРХИВ АНАТОМИИ, ГИСТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ № 2. ЛЕНИНГРАД.
1988. УДК 611.69-018.7-08 А. С. Ягубов и В. И. Даниленко.*

Статья №3 ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЦЕНТРЫ СЭМБА В МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

В 4—5 % всех случаев мастопатии (Hamperl; Fisher и соавт.) и в 16 % случаев пролиферативной мастопатии (Linell и соавт.) встречаются своеобразные комплексы тканевых структур, описанные еще в 1928 г. Semb под названием «пролиферативные центры» (ПЦ). Их опознают по радиальному (во все стороны вокруг одного центра симметрии) расположению разнообразных тканевых структур (солидных и фиброзных пролифераторов, кист, участков склерозирующего аденоэза и др.; Fenoglio и Lattes; Hamperl; Tremblay и соавт.; Fisher и соавт.; Linell и соавт.). ПЦ имеют размеры от 0,1 до 2,0 см, обычно они множественны (до 25—100 штук в одной железе; Tremblay и соавт.; Linell и соавт.). Механизм образования ПЦ неясен. Hamperl предположил, что симметричность ПЦ — следствие очагового фиброза, «усадки» (ретресса мастопатии). Для уточнения морфогенеза ПЦ мы изучили 671 случай пролиферативной мастопатии. В каждом случае исследовали окрашенные гематоксилином-эозином и пикрофуксином срезы с 6—8 блоков ткани. Под лупой выявляли ПЦ. По ступенчатым срезам провели схематические объемные реконструкции 20 из них. Для морфометрии эпителия отобрали срезы, проходящие через центры ПЦ. Случайным образом, раздельно по периферии и в центрах 10 маленьких (диаметром менее 0,4 см) и 10 больших (диаметром более 0,6 см) ПЦ отобрали по 100 эпителиальных клеток. Эти клетки зарисовывали с помощью рисовального аппарата РА-СУ42. Точечным счетом определяли площадь ядра (5Я) и клетки (SK), затем рассчитывали ядерно-цитоплазматический индекс — ЯЦИ = $- \frac{5\text{Я}}{SK} - 100$. ЯЦИ был выбран как наиболее мощный показатель пролиферативной активности и степени дифференцировки клеток (С. И. Щелкунов; Н. Б. Христолюбова). О полиморфизме клеток судили по коэффициенту вариации (С). Результаты обработаны методом вариационной статистики при P не более 5 %. ПЦ Сэмба обнаружены в 121 (17%) случае из 671, их размеры колебались от 0,1 до 1,8 см

в диаметре. Множественные ПЦ найдены в 63 случаях из 121(52%). На ступенчатых срезах выяснилось, что по мере укрупнения ПЦ их сферичность снижается (см. рисунок, *а* — *г*).



ПЦ Сэмба в молочной железе.

а, б — мелкие сферичные ПЦ богаты железистыми структурами; *в, г* — снижение симметрии, нарастание гетерогенности структур, фиброза от центра к периферии крупных ПЦ. Окраска гематоксилином-эозином. Х3,5.

В небольших ПЦ у центра симметрии железистые структуры, как правило, однородны (см. рисунок, а, б), часто с солидными пролифератами (см. рисунок, а, в). Центральные отделы крупных ПЦ бедны железистыми структурами, обычно резко склерозированы (см. рисунок, г). Морфометрические данные также показывают закономерные различия между центром и периферией ПЦ (см.таблицу). ЯЦИ эпителия как в маленьких, так и в крупных ПЦ от центра к периферии снижается, а коэффициент вариации (С) по ЯЦИ повышается.

Изменения эпителия в ПЦ Сэмба (M±m)

Показатель	Отделы ПЦ			
	центр		периферия	
	ЯЦИ	С	ЯЦИ	С
Диаметр ПЦ менее 0,4 см	65+0,58	8,9	51+0,58	11,3
	66+0,54	8,2	55+0,69	12,7
	644-0,54	8,4	55+0,62	11,2
	61+0,69	11,4	54+0,79	14,7
	67+0,58	8,6	57-0,54	9,4
	70+0,66	9,4	59+0,72	12,1
	68+0,49	7,0	60+1,06	17,6
	63+0,52	8,2	56+0,9	16,0
	60+0,4	6,6	53+0,64	12,0
	62+0,6	9,7	52+0,66	12,6
Для 10 маленьких ПЦ	65+1,08	8,6+0,48	55+0,97	12,9+0,67*
	61+0,66	10,8	50+0,64	12,7
	58+0,54	9,3	46+0,88	19,1
	55+0,46	8,3	50+0,6	12,0
Диаметр ПЦ более 0,6 см	51+0,59	11,7	48+0,7	14,5
	55+0,62	11,2	47+0,58	12,3
	60+0,56	9,3	46+0,94	20,4
	62+0,48	7,7	49+0,66	13,4
	62+0,58	9,3	51+0,8	15,6
	59+0,64	10,8	44+0,74	16,8
Для 10 больших ПЦ	63+0,76	12,0	48+0,62	12,8
	59+1,29	10,0+0,47	48+0,76	14,9+0,91*

* Разница недостоверна.

Также меняются эти показатели пролиферативной активности —степени дифференцировки клеток (ЯЦИ) и их полиморфизма (С) от маленьких к большим ПЦ. Это доказывает, что от центра к периферии и от маленьких к большим ПЦ активность пролиферации эпителия падает,нарастают дифференцировка клеток и их полиморфизм. Выявленные изменения не позволяют объяснить симметричность ПЦ рубцовой конвергенцией случайно расположенных тканевых структур — регрессом мастопатии. Сходные изменения в ПЦ (количественно) различных тканевых структур позволяют рассматривать ПЦ как одномоментно возникшую, развивающуюся, внутреннее (качественно)

целостную систему. Симметричность ПЦ можно объяснить только его развитием из первичной, однородной, сферической группы одинаковых клеток, которая по достижении каких-то предельных размеров делится равновероятно во все стороны, давая начало новому этапу структурообразования. Реальность существования таких «предельных» состояний ткани, из которых могут возникнуть как раковые, так и нераковые структуры, отмечал Г. Г. Автандилов.

З а к л ю ч е н и е

По нашим данным, ПЦ Сэмба являются ранней стадией формообразования в молочной железе, когда этап пролиферации сменяется этапом структурообразования. Это противоречит представлениям Hamperl о регрессивном характере ПЦ. Однотипные, закономерно наблюдающиеся изменения эпителия в разных ПЦ говорят о целостности этих комплексов и указывают на общий патогенез большинства так называемых доброкачественных дисплазий молочной железы. Учет зависимости характеристик клеток от их пространственного положения позволяет выявлять упорядоченный, направленный (векторный) характер роста новообразованных тканевых структур в молочной железе

SAMB'S PROLIFERATIVE CENTERS IN THE MAMMARY GLAND

V. Danilenko Medical Institute, Voronezh

S u m m a r y — I n 17% out of 671 cases of proliferative mastopathy, peculiar symmetrical complexes of pathological structures, proliferative centers (PC) were found. As they enlarged, their spherical shape changed and the structure became nonhomogeneous. In the epithelium of different PC both in their enlargement and from the periphery to the center the nucleuscytoplasm index decreased, its variation coefficient increased. This is considered to be the evidence that PC are the early stage of dysplasia of the mammary gland when the stage of proliferation is overcome by the stage of structure formation. The symmetrical pattern of PC may be explained only by its derivation from the primary spherical group of cells, the "marginal" state of the tissue apparently common for dysplasia and carcinoma of the mammary gland.

. Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Автандилов Г. Г. Введение в количественную патологическую морфологию. М., 1980.
2. Христолюбова Н. Б. Функциональная морфология цитоплазматических органелл. Новосибирск, 1977.
3. Щелкунов С. И. — Цитологический и гистологический анализ развития нормальных и малигнизированных структур. Л., 1971.
4. Fenoglio C, Lattes R. — Cancer (Philad.), 1974, v. 33, p. 691—700.
5. Fisher E. R., Palkar A. S., Ketwal N. et al. — Am. J. clin. Path., 1979, v. 71, p. 240—246.
6. Hamperl H. — Arch. path. Anat. Abt., 1975, Bd 369, S. 55—68.

7. Linell F., Ljungberg O., Andersson /. —Acta chir. scand., sect. A., 1980, suppl. N 222.
8. Semb C. — Ibid., 1928, Suppl. N 10.
9. Tremblay G., Buell R. Seemayer T. A. —Am. J. Surg. Path., 1977, v. 1, p. 155—159.

Поступила в редакцию 06.07.81 УДК 618.19-003.972-031-091-07

К л ю ч е в ы е с л о в а : *м а с т о п а т и я , м о р ф о л о г и я , ц е н т р ы С э м б а .*

В. И. Даниленко (Воронеж) ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЦЕНТРЫ СЭМБА В МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ Кафедра патологической анатомии (зав. — проф. В. С. Пашкова) Воронежского медицинского института. «Архив патологии», №5 за 1982 год

Статья №4 «Пролиферативные центры», «радиальные рубцы», «комплексные склерозирующие поражения» - что это?

Введение

Радиально-симметричные группы новообразованных тканевых структур описаны при патологическом тканевом росте в молочной железе [4, 5, 15-17, 19, 20]. Сравнительно недавно подобные образования обнаружены в щитовидной железе [6, 8] и матке [7]. Эти объекты называют по-разному: “пролиферативные центры” (PC), “радиальные рубцы” (RS), “комплексные склерозирующие поражения” (CSL). Мнения о симметричных системах тканевых структур типа PC\ RS\ CSL крайне противоречивы (следствие рубцовой конвергенции; не связанные между собой варианты «узловатых гиперплазий»; непонятный феномен и др.) [4, 15, 17, 19, 20]. Нам представляется весьма важным сравнительное изучение симметричных фокусов роста в разных органах. Согласно общенаучным представлениям, симметрия - это фундаментальная и универсальная характеристика развивающихся систем [1,2, 9, 11 – 14, 18]. Чем четче симметрия системы, тем на более ранней стадии своего развития она находится [3, 9]. Учитывая новые методологические возможности, мы провели сравнительное исследование симметричных фокусов гиперплазии, с целью уточнения морфогенеза «мастопатии», «узловатого зоба» и «миом» матки.

Материал и методы

Исследование основано на ретроспективном анализе материалов по латентной патологии молочной, щитовидной желез и матки (в 74, 54 и 51 аутопсийных случаях, соответственно). Использованы 3D реконструкции и морфометрическое исследование 562 фокусов гиперплазии с элементами центральной симметрии (314 – в молочной железе, 183 – в щитовидной и 65 – в матке). Подробные сведения о методиках описаны в предыдущих работах [4 - 8].

Результаты и их обсуждение

Группы тканевых структур характерные для латентной мастопатии, узловатого зоба или миоматоза матки обнаруживаются весьма часто (соответственно в $89,2\pm3,6\%$, $81,5\pm5,3\%$ и $68,6\pm6,5\%$ случаев). Однако признаки радиальной симметрии в зонах гиперплазии, даже при 3Д реконструкциях, обнаруживаются гораздо реже ($16,3\pm0,27\%$, $5,3\pm4,1\%$ и $3,7\pm0,6\%$). Стерео микроскопия всего объема органов по толстым гистотопографическим срезам показала, что зоны патологии («узелки», «узлы») обычно являются конгломератами фокусов гиперплазии с разной степенью симметризации (рис.1, 2). Степень взаимных наложений таких систем тканевых структур может быть разная, от простого соседства (рис.2), до резких взаимных деформаций (рис.1, 2). В одной и той же зоне патологии («узелке»), могут находиться

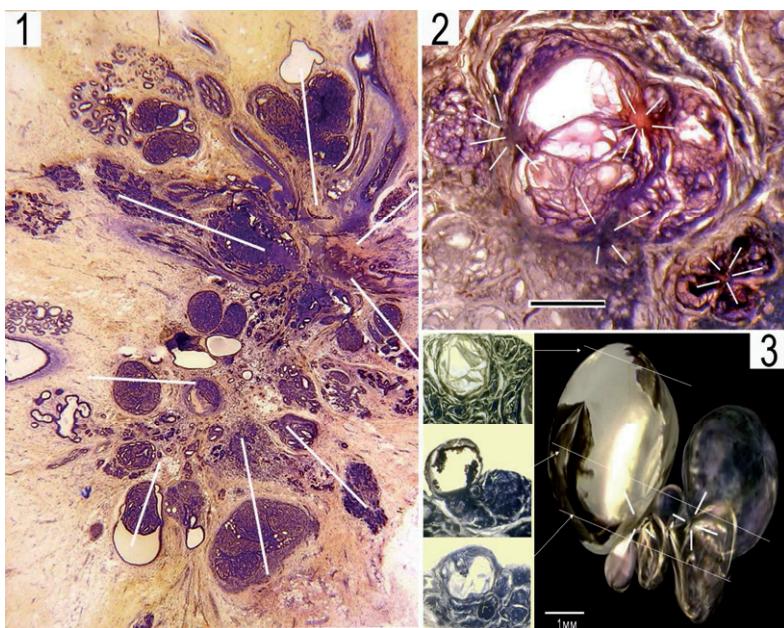


Рис.1. Конгломераты фокусов гиперплазии при «мастопатии» и «узловатом зобе». (1) - конгломерат из двух «радиальных рубцов» (молочная железа). (2)-конгломерат из четырех «радиальных рубцов» (щитовидная железа). (3)- 3-D реконструкция конгломерата («маленького узелка») в щитовидной железе (состоит из двух фокусов гиперплазии типа «радиальных рубцов»).

фокусы гиперплазии разного вида и разных размеров. Элементы радиальной симметрии заметнее в обособленных фокусах гиперплазии.

Приведенные картины показывают, что выявляемые клиническо-инструментальными методами «узелки» «нодозных гиперплазий», не являются элементарными фокусами роста (рис. 1, 2). Отсюда, для выяснения морфогенеза узловатых гиперплазий необходимо в первую очередь изучать именно обособленные фокусы тканевого роста, с одним центром радиальной симметрии.

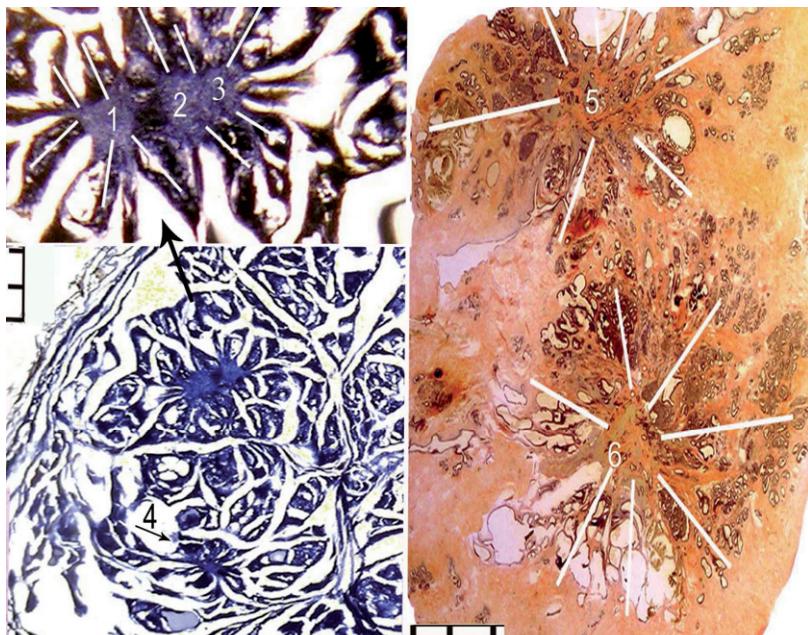


Рис.2. Фокусы гиперплазии, располагающиеся на разном удалении друг от друга. (1, 2, 3) конгломерат из трех фокусов типа «радиальных рубцов», (4)-одиночный радиально лучисто симметричный «пролиферативный центр» (щитовидная железа). (5, 6) – соседствующие «радиальные рубцы» (молочная железа).

Принято считать, что развитие идет от маленького к большому, от простого к сложному, от активности к стабильности. Исходя из этого, было

проведено сравнение характеристик маленьких ($<0,9\text{ см}$) и больших ($>1,0 \text{ см}$) фокусов гиперплазии типа PC\ RS.

Парадоксально, но в сравниваемых группах фокусов гиперплазии, диапазон разнообразия гистологических структур одинаков (в молочной железе - $4,1\pm1,1$ и $4,6\pm1,3$ вариантов; в щитовидной железе - $2,8\pm0,5$ и $2,5\pm0,7$). Активность роста тоже сходна (по относительному объему ядер в клетках - соответственно $12,5\pm1,2\%$ и $11,2\pm0,9\%$; $15,3\pm1,0\%$ и $14,2\pm0,7\%$). А вот картины пролиферации, присущи преимущественно четко радиально симметричным фокусам гиперплазии типа «пролиферативных центров» (рис.2, 3, 4, 5).

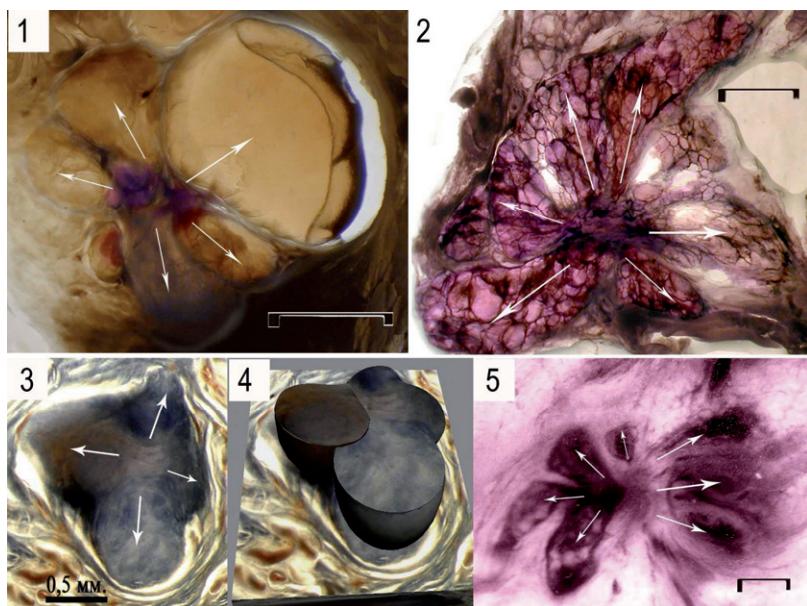


Рис.3. Радиально-симметричные фокусы гиперплазии в толстых срезах. (1) – двенадцати и (2) - двадцати лучевые «радиальные рубцы» в щитовидной железе; (3)- шести лучевой фокус и его 3D реконструкция (4) – в матке; (5) – восемьи лучевой «пролиферативный центр» в молочной железе. В левой его части - отчетливая коничность трех секторов.

Получается, что размеры фокусов гиперплазии и продолжительность их существования, прямо не коррелируют. Такие результаты могут получиться

только, если фокусы гиперплазии имеют разную «мощность» роста (могут достигать сходных размеров за разное время).

Отсюда, при подборе маркеров «раньше - позже», для фокусов гиперплазии типа PC\RS\CSL, следует опираться не столько на их размеры, сколько на четкость радиальной симметрии.

Наиболее раннему этапу морфогенеза фокусов гиперплазии соответствуют «пролиферативные центры» (рис.2, 3, 4, 5).

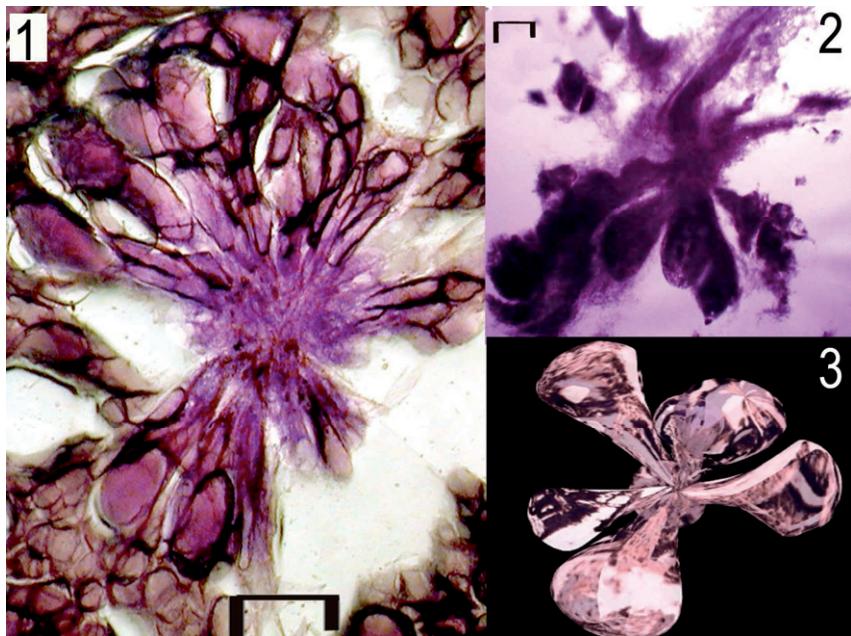


Рис.4. Фокусы гиперплазии типа «пролиферативный центр». (1) – центральный срез двадцати лучевого «пролиферативного центра» (щитовидная железа); (2) - двенадцати лучевой РС в толстом срезе (молочная железа); (3)- 3D реконструкция «пролиферативного центра».

Они образованы коническими зонами (двумерно – секторами), начинающимися от центра своего фокуса гиперплазии. Интересно, что количество этих «лучей» равно количеству сторон правильных многогранников (платоновых тел). Уменьшая конические зоны, т.е. экстраполируя процесс на начало, получаем, что каждый фокус гиперплазии может возникнуть только из

сферического скопления клеток, в момент его разделения на 4, 6, 12 или 20 частей. Каждый «осколок» «сферида» очевидно, дает начало росту тканевых структур в своей конической зоне фокуса гиперплазии. Только такая последовательность событий может объяснить существование радиально лучисто симметричных фокусов гиперплазии. Смена фазы пролиферации, фазой структурирования в каждой конической зоне фокусов гиперплазии происходит по-разному. В части конических зон (двумерно - секторов), пролиферация и структурирование идет интенсивнее. Такие сектора укрупняются раньше соседних (рис. 3, 7).

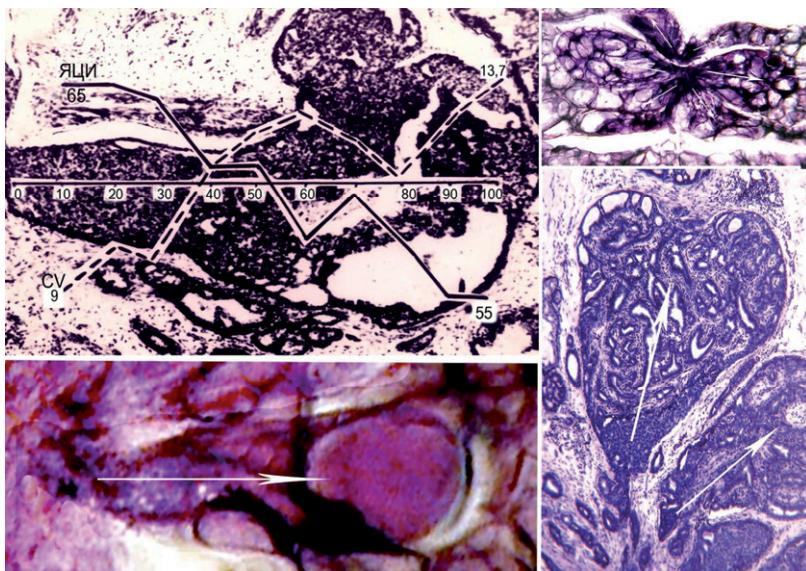
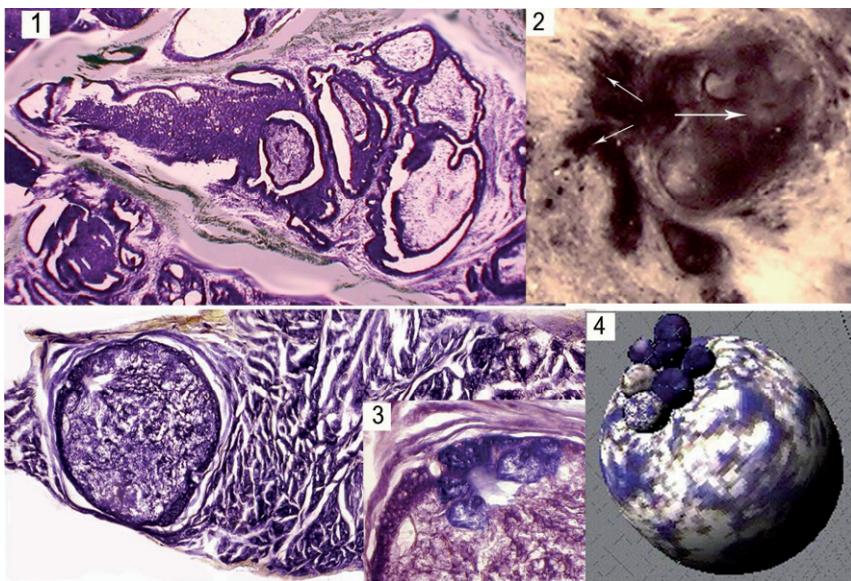


Рис. 5. Изменение на этапе перехода «пролиферативных центров» в «радиальные рубцы». (1, 2) – фаза пролиферации в начале секторов фокусов гиперплазии; (3, 4) – к периферии фокусов гиперплазии структурирование преобладает, активность роста, обособленность и коничность секторов снижается. (1, 4- в молочной, 2,3 - в щитовидной железы);

Общая симметрия фокусов гиперплазии при этом снижается, нарастает склероз. «Пролиферативные центры» трансформируются в «радиальные рубцы» (рис. 1, 2, 3, 5). Исследование изменений вдоль конических зон (секторов) фокусов гиперплазии показывает, что внешне различные тканевые структуры («аденоз», кисты, папиллы, «фиброаденомы», «аденомы», «глобулы миом») возникают однотипно (рис. 1 - 9). «Аденомы» чаще формируются только в одном из секторов фокуса гиперплазии. Этот сектор почему-то укрупняется быстрее остальных и трехмерно выглядит как «яблоко с плодоножкой» (рис.6).



*Рис.6. Формирование структур типа «добропачественных опухолей» в отдельных секторах радиально-симметричных фокусов гиперплазии .
 (1)- к периферии одного из секторов «пролиферативного центра» формируются структуры, которые принято относить к «фиброаденомам», (2)- те же изменения, но в толстом срезе - виден весь фокус гиперплазии (молочная железа); (3) — в одном из секторов фокуса гиперплазии (щитовидная железа) формируется т.н. «аденома». В других секторах структурирование резко отстает; (4)- 3D реконструкция этого фокуса гиперплазии с adenomopодобным сектором.*

Зона «плодоножки» может состоять из находящихся в фазе пролиферации секторов фокуса гиперплазии. Двумерно такие картины легко ошибочно интерпретировать как «дисплазию» (рис.6).

Фокусы гиперплазии в изученных нами органах, реализуются в «органо-типичную» «дисгормональную» патологию. В молочной железе к периферии «пролиферативных центров» возникают картины характерные для «макстопатии», в щитовидной железе - для «узловатого зоба» (рис. 1, 2, 3, 4, 5), в матке глобулы «миом» (рис.7).

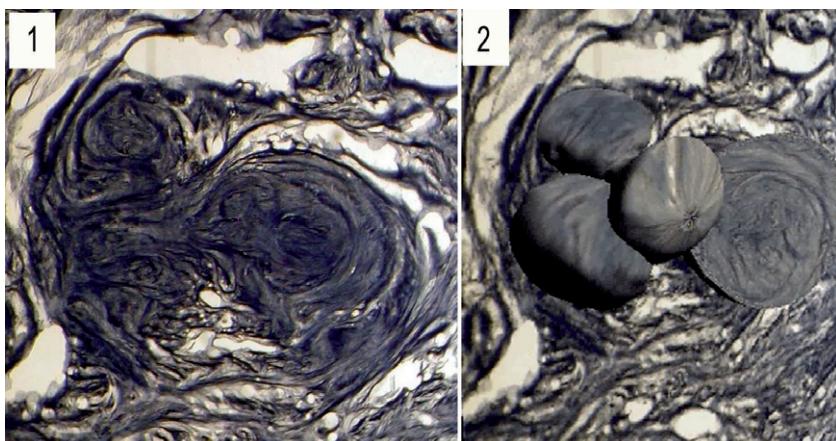


Рис. 7. Фокус формирования миомы матки с картинами центральной симметрии. (1)-рез через центр очага, (2)-3D реконструкция фокуса гиперплазии.

Изредка во всех секторах фокуса гиперплазии формируются похожие на «соседей» тканевые структуры. Такие фокусы приобретает вид групп кист (рис.3), «глобул» (рис. 7), «аденом» (рис. 8) и др. В каждой из этих «кист» или «аденом», зоны пролиферации локализуются у центра симметрии своего фокуса роста.

Гораздо чаще в соседних секторах одного и того же фокуса гиперплазии возникают внешне различные гистологические структуры (рис. 1, 2, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13). .

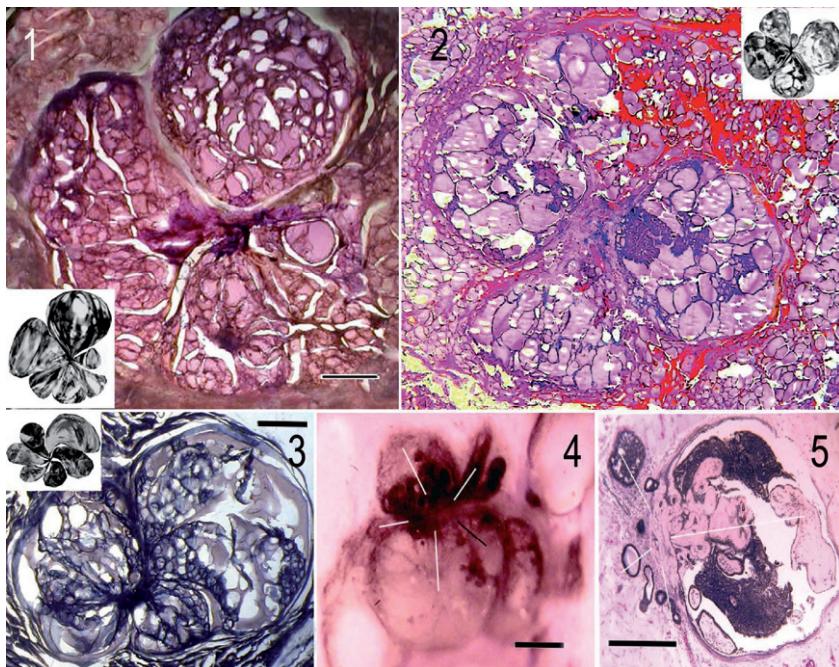


Рис.8. Фокусы гиперплазии на этапе завершения структурирования.(1,2,3) – формирование структур типа «аденом» (щитовидная железа). Видны остатки зон пролиферации, элементы радиальной симметрии еще заметны, (4,5) – формирование «кист» с «цистаденопапилломами» (мамочная железа).

Рост конических зон (секторов) фокусов гиперплазии вначале идет более или менее синхронно. Доказательством этого являются «гиалиновые шары» в центре симметрии «радиальных рубцов» (рис. 1, 2, 9, 10, 11, 12). «Шары» могут возникнуть, только если все конические зоны одного фокуса гиперплазии формируясь, синхронно «сбрасывают» коллаген в свободное место – центр фокуса, от которого они начинали свое развитие.

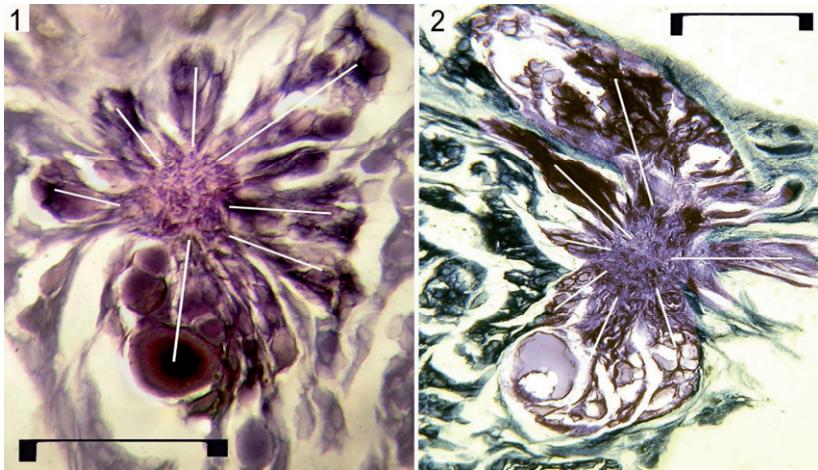


Рис.9. Округлые зоны склероза в центрах симметрии фокусов гиперплазии («радиальные рубцы») на этапе завершения фазы структурирования (щитовидная железа). (1, 2)- границы секторальных зон и сферичность склерозированного центра, все менее четкие.

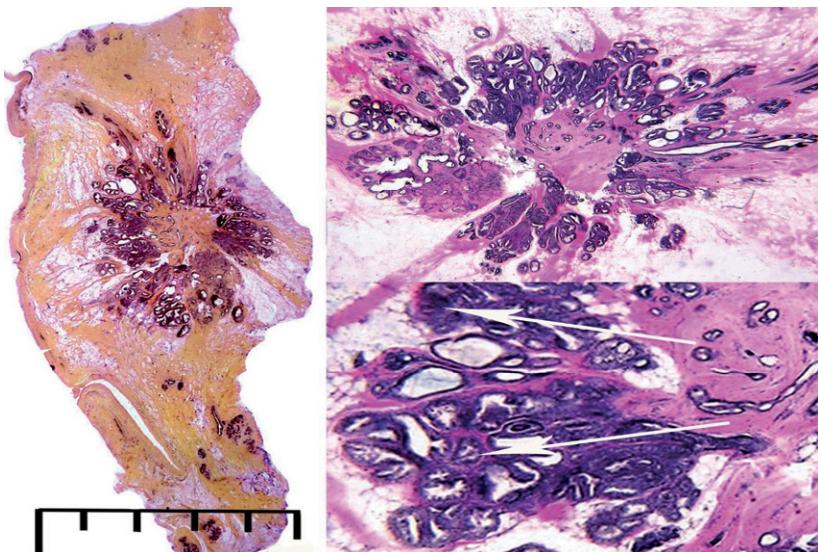
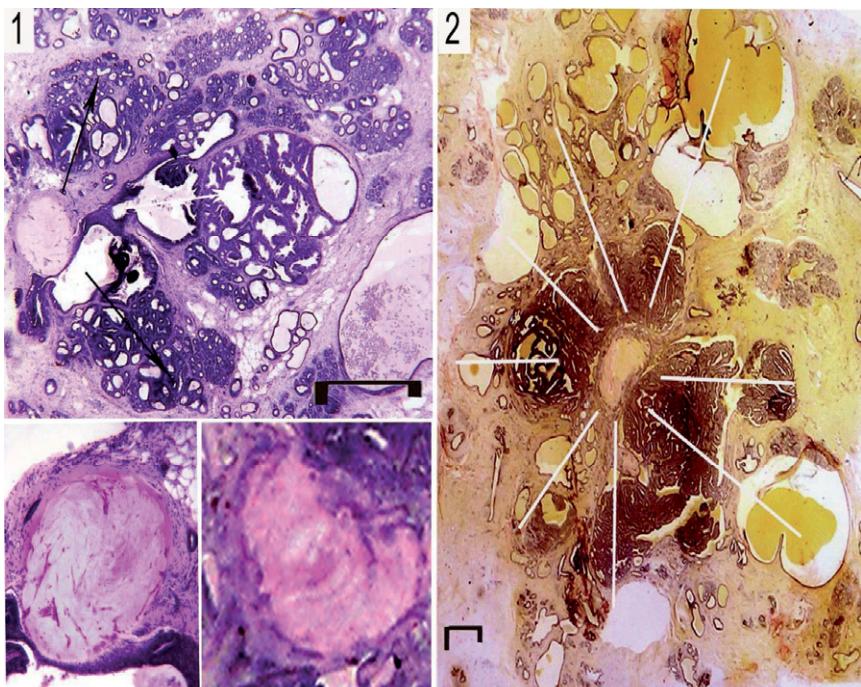


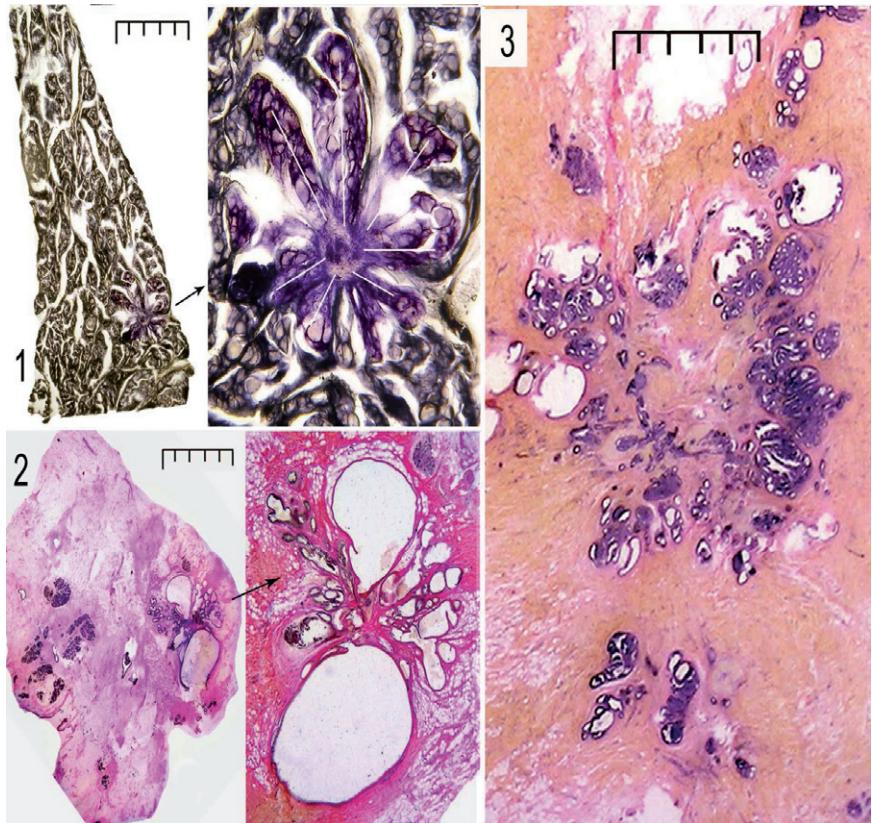
Рис.10. Следы фазы пролиферации в центральной зоне гиалиноза «радиального рубца» с имитацией инфильтративного роста.

По ходу формирования «гиалиновых шаров», в них могут некоторое время сохраняться тканевые элементы с признаками фазы пролиферации (солидные массы эпителия, гиперхромия, не сформированные базальные мембранны) (рис. 9, 10). На гиперплазию указывает градиентное снижение признаков активности пролиферации от подозрительной структуры к периферии фокуса гиперплазии. К периоду перехода «радиальных рубцов» в «комплексное склерозирующее поражение», «гиалиновые шары» уже не содержат эпителиальных структур (рис. 11).



*Рис.11 «Гиалиновые шары» в центрах симметрии фокусов гиперплазии типа «радиальных рубцов» на этапе завершение фазы структурирования.
(1, 2) – к периферии очагов роста преобладают зрелые тканевые структуры, границы между секторами исчезают (молочная железа).*

Когда период структурирования завершается, «гиалиновые шары» маскируются полями фиброза, фокусы гиперплазии теряют центральную симметрию и приобретают вид «комплексного склерозирующего поражения» (CSL) (рис. 9).



12. Финальные изменения фокусов гиперплазии .

(1)- «радиальный рубец» (RS) с сферической зоной гиалиноза в центре (щитовидная железа), 3)- Последовательное нарастание склероза и снижение четкости симметрии от «радиальных рубцов» (1, 2) к «комплексному склерозирующему поражению» (3) .

Без выделения «элементарных фокусов гиперплазии» (PC\RS\CSL), гистологические картины «мастопатии», «узловатого зоба», «миоматоза матки», двумерно воспринимаются как хаотические конгломераты деформированных тканевых структур (рис. 13).

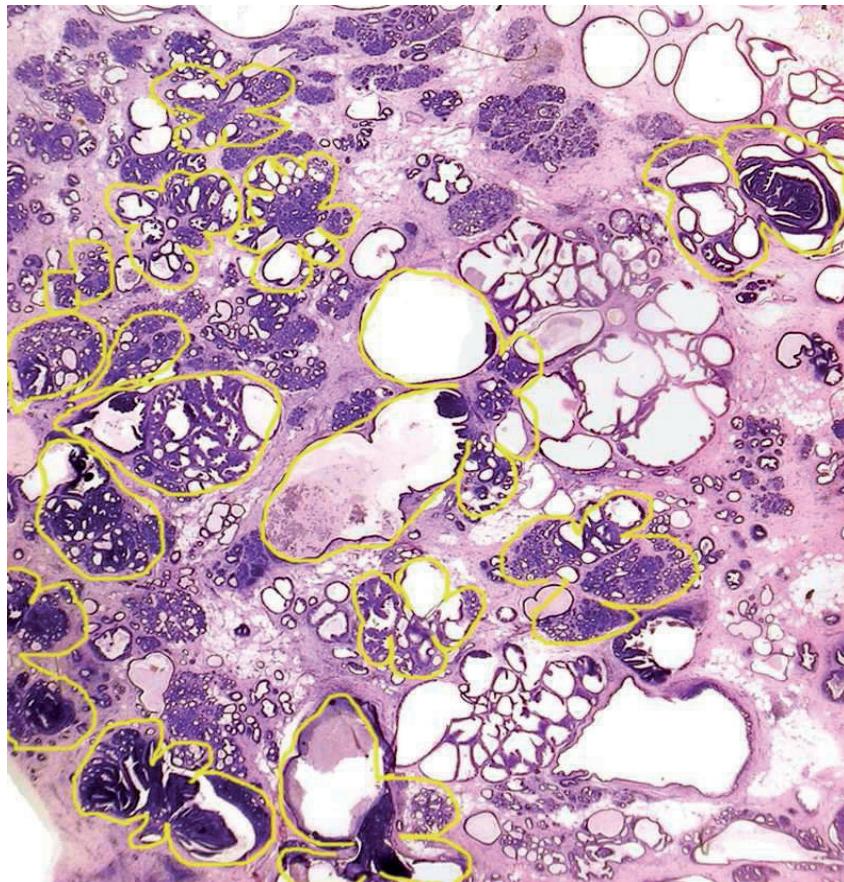


Рис.13. Зона конгломератного скопления фокусов гиперплазии (выделены желтыми линиями), большая часть которых находится в финале своего развития (узел мастопатии).

Выводы

Объекты известные под названиями «пролиферативный центр» (PC), «радиальный рубец» (RS), «комплексное склерозирующее поражение» (CSL), являются последовательными стадиями морфогенеза фокусов роста тканевых структур, характерных для «маммопатии», «узловатого зоба» и «миоматоза» матки.

Каждый случай «маммопатии», «узловатого зоба», «миомы матки» представляет собой вариант новообразования разного количества фокусов гиперплазии, находящихся на разных стадиях развития и в разных пространственных сочетаниях.

Оценка четкости симметрии фокусов тканевого роста, величины структурной анизотропии по векторам их развития, позволяет объективно стадировать этапы морфогенеза узловатых гиперплазий молочной, щитовидной желез и матки.

Список литературы

1. Белоусов Л. В. Биологический морфогенез. / Л.В. Белоусов. М.: Изд-во МГУ. 1987. 238 с.
2. Белоусов Л. В. Симметрийные преобразования в развитии организмов / Л.В. Белоусов. // В сб.: Морфогенез в индивидуальном и историческом развитии: симметрия и асимметрия. Серия «Гео-биологические системы в прошлом». М.: ПИН РАН, 2013. С. 6–21.
3. Васильев В. И.. Симметрия и время / В.И.Васильев // Симметрия в природе. Тезисы докладов к совещанию (25-29 мая 1971 г.). — Л.: ПКОП ВСЕГЕИ, 1971. С. 77-84.
4. Даниленко В. И.. Пролиферативные центры Семба в молочной железе / Даниленко В.И. // Арх. пат.- 1982. 5. С. 45-48.
5. Системный анализ рака молочной железы: автореф. дис....докт.мед.наук / В.И. Даниленко, Москва, 1983. 40 с.
6. Даниленко В. И. Радиальные рубцы найдены в щитовидной железе. / В.И.Даниленко, А.Л.Фоменков, А.С.Ягубов // В сб. 1 съезд международного союза ассоциации патологоанатомов. Москва, 1995. С. 43-44.

7. Даниленко В. И. Морфология лейомиомы матки. / В. И. Даниленко, Р.В. Малахов, А.С. Ягубов// Акушерство и гинекология. 2005. 3. С. 30-32.
8. Даниленко В. И. Особенности морфологии «мелких узелков» в щитовидной железе. / В.И. Даниленко, А.А. Филин. // «Вестник ВолгГМУ», №3 (19) 2006. С. 54 – 56.
9. Короткова Г.П. Принципы целостности. / Г.П Короткова. // Л. ЛГУ. 1968г. 164 с.
10. Савостьянов Г.А. Основы структурной гистологии. / Г.А.Савостьянов // СПб.: Наука. 2005. 375 с.
11. Урманцев Ю.А. Симметрия природы и природа симметрии. / Ю.А Урманцев. М. // Мысль, 1974. 232 с.
12. Урманцев Ю.А. О значении основных законов преобразования объектов-систем для биологии. / Ю.А Урманцев. // В кн.: Биология и современное научное познание. М.: Наука, 1980. С. 121-143.
13. Шубников А.В. Симметрия в науке и искусстве. / А.В., Шубников, В.А. Копчик // М.: Наука. 2004. 568 с.
14. Вейль Г. Симметрия. / Г. Вейль // М.: Наука. 1968. 192 с.
15. Kennedy M. Pathology and clinical relevance of radial scars: a review. / M Kennedy, A V Masterson, M Kerin, F Flanagan. // J Clin Pathol. Oct 2003; 56(10): P. 721–724.
16. Myong J. H. Imaging features of complex sclerosing lesions of the breast / J. H. Myong [et al.] // Ultrasonography. 2014; 33(1): P. 58-64.
17. Nielsen M. An autopsy study of radial scar in the female breast. / M. Nielsen, J.Jensen, J.A. Andersen. // Histopathology. 1985. 9(3). P.287-289.
18. Пригожин И. Конец определенности. Время, хаос и новые законы природы. / Пригожин И. // Ижевск. 1999. 215 с.
19. Rabban J. T. Sclerosing lesions of the breast. / J.T. Rabban, D.C. Sgroi // Seminars in Diagnostic Pathology. V.21. Issue 1. 2004. P. 42-47.
20. Semb C. Fibroadenomatosis cystica mammae. / C. Semb // Acta Chir Scand.1928. 10(Suppl).P.1-484.

УДК 616-007.15 © В. И. Даниленко, 2014

Журнал анатомии и гистопатологии. – 2014. – Т. 3, № 2

Статья №5 ВАРИАНТЫ МОРФОГЕНЕЗА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хотя все современные схемы развития рака [10, 11] включают в себя представления о скачкообразных изменениях, остается неясным морфологический субстрат, на базе которого они происходят. По мнению некоторых авторов [1, 7, 9], таким событиям как самый ранний этап развития, когда направление течения процесса еще не предопределено, должна соответствовать вероятностная детерминация. Кроме того, согласно данным [2, 6, 7], в месте этих изменений должен резко сужаться диапазон разнообразия элементов (в нашем случае клеток).

В свете этих методологических положений весьма важно, что ведущие онкоморфологи [3, 5, 8] связывают возникновение рака не с любыми эпителиальными пролифератами, а с мелкоочаговыми скоплениями одинаковых темных незрелых клеток. Указания на сужение диапазона разнообразия клеток как в теоретических, так и в эмпирических построениях о раке позволяют предположить, что именно мелкоочаговые пролифераты из однообразных молодых темных клеток и являются тем пограничным, «пределым», состоянием, из которого скачком может возникнуть рак. Чтобы проверить эти предположения на примере молочной железы, мы решили, типизируя варианты клеток и определяя частоты их встречаемости по данным электронно-микроскопического исследования с помощью информационного анализа, объективно оценить степень организованности и характер детерминации систем эпителиальных клеток в норме, при мастопатии, раке и гипотетическом «пределе».

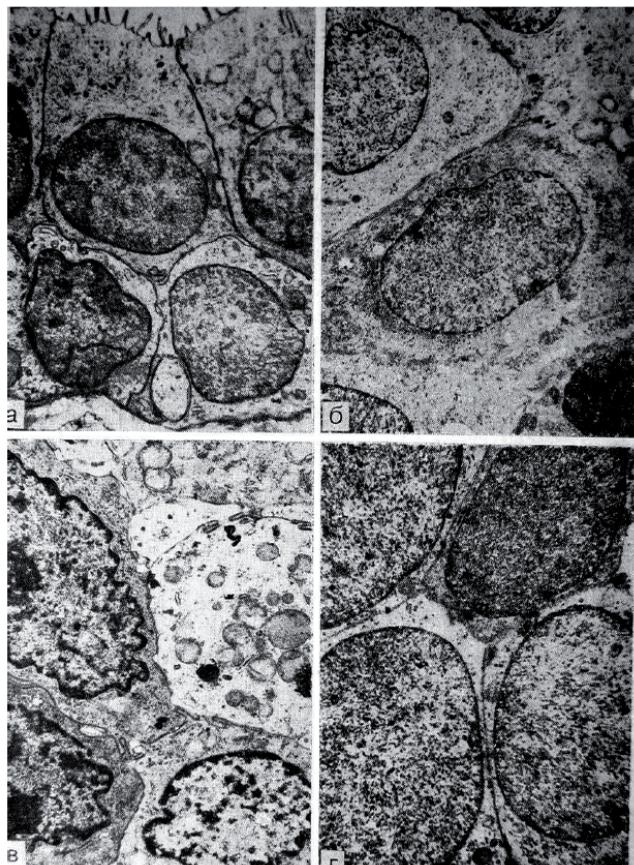
Материал и методика. Исследована удаленная по подозрению на рак ткань секторов молочной железы у 124 женщин в возрасте от 30 до 60 лет. В 18 случаях деформации железистых структур не обнаружено (ткань вокруг небольших фибролипом), в 85 случаях выявлены картины пролиферативной мастопатии и в 21 — узловатый рак. После подготовки ткани для электронной микроскопии (использованы общепринятые методики) по окрашенным толуидиновым синим полутонким срезам прицельно затачивали блоки так, чтобы исследовать 4 состояния системы эпителия молочной железы (ЭМЖ): 1) норма (эпителиальный пласт протоков и долек — типи-ровано 1759 клеток); 2) мастопатия (различные деформированные гистоструктуры с картинами выраженной пролиферации эпителия — 992 клетки); 3) рак (различные варианты его гистоструктуры — 609 клеток); 4) «предел» (мелкоочаговые пролифераты из низкодифференцированных темных клеток — 476 клеток).

Тканевые структуры изучали под электронным микроскопом при увеличении в 3000 и 6000. Типирование вариантов клеток основывали на их положении (апикальные, базальные), форме (цилиндрические, кубические, округлые, слабо или резко вытянутые), особенностях строения (темные, светлые, с большим количеством фибрилл, с явлениями деструкции органелл). Информационный анализ вели по методикам, недавно адаптированным для биологических систем [1, 7]. Максимальную неопределенность (Нм) системы ЭМЖ рассчитывали через наибольшее значение количества вариантов клеток

(п) по формуле $HM=\log 2n$. Доверительные интервалы частот встречаемости вариантов клеток принимались как интервалы вероятностей (P). Через P определяли фактическую ($Hf = \sum p \times \log ap J$) и избыточную ($Hi = HM - Hf$) неопределенности, а затем — значения коэффициентов относительной организованности ($R=1 - Hi/Hf$) и стохастичности ($G = 1-R/R$). Характер детерминации состояний системы ЭМЖ оценивали через R , значения которого, как это показано [1, 4] для жестко детерминирован — всегда ниже 0,3.

Результаты и обсуждение; Изучение структур молочной железы под электронным микроскопом показало, что наибольший диапазон разнообразия клеток характерен для нормы. В эпителии протоков и долек выделяются (рисунок, а): апикальные темные, светлые и пикноморфные клетки (АТ, АСВ, АПМ), базальные округлые темные без фибрill и с большим количеством полисом (БОТ), более или менее вытянутые базальные темные и светлые клетки с разными соотношениями свободных полисом, эргастоплазмы и цитоплазматических фибрill (БТ, БСВ), базальные резко вытянутые темные с большим количеством фибрill — «миоэпителиальные» (МЭП), базальные пикноморфные (БПМ). Кроме этого, в эпителии найдены клетки типа лимфоцитов и лейкоцитов — клетки мигранты (КМ).

Информационный анализ состояний системы эпителия молочной железы				
Состояния системы	Варианты клеток	Доверительные интервалы, P	Коэффициент относительной организованности, R	Коэффициент стохастичности, G
Норма	АПМ	0,022—0,038	0,68—0,8	0,46—0,24
	АСВ	0,036—0,044		
	АТ	0,447—0,493		
	БОТ	0,039—0,06		
	БТ	0,152—0,187		
	БСВ	0,105—0,135		
	МЭП	0,077—0,103		
Мастопатия	БПМ	0,005—0,015	0,56—0,68	0,79—0,47
	КМ	0,014—0,026		
	ПМ	0,011—0,028		
	ОСВ	0,019—0,04		
	ОТ	0,281—0,339		
	БГ	0,379—0,44		
	БСВ	0,166—0,215		
Рак	МЭП	0,011—0,029	0,6—0,72	0,66—0,39
	КМ	0,011—0,029		
	ПМ	0,103—0,157		
	ОСВ	0,23—0,305		
	ОТ	0,37—0,45		
	БГ	0,094—0,146		
	БСВ	0,033—0,067		
Предел	КМ	0,009—0,031	0,19—0,27.	4,2—2,7
	ОСВ	0,001—0,019		
	от	0,82—0,88		
Предел	БТ	0,09—0,15		
	БСВ	0,008—0,033		



Данные

Варианты эпителиальных клеток молочной железы,
а— нормальное состояние (апикальные темные базальные «округлые светлые»); б— мастопатия (округлая светлая, вытнутая темная клетки и клетка-мигрант); в— рак (округлые светлые, округлая и вытнутая темные клетки); г— так называемый «предел» (округлые темные клетки). Ув.: а —300; б, в, г — 500.

информационного анализа (таблица) показали, что эпителий молочной железы в норме представляет собой весьма высокоупорядоченную, жестко детерминированную систему (по G мала доля случайных связей клеток, R значительно больше 0,3. А раз так, то для любых ново-образовательных процессов в молочной железе норма может выступать только как исходное состояние. В отличие от нормы при мастопатии и раке, как правило, не удается выделять апикальные и базальные клетки. Из-за нарушения стратификации эпителия диапазон его разнообразия несколько сужается, однако отличия клеток по форме и особенностям строения достаточно отчетливы (см. рис. б, в).

Это позволяет выделить округлые и вытянутые темные и светлые клетки (ОТ, ОСВ, ВТ, ВСВ), резко вытянутые темные, богатые фибрillами (МЭП), пикноморфные (ПМ) и клетки мигранты (КМ).

При информационном анализе выяснилось (см. табл.), что, хотя при мастопатии и раке упорядоченность систем клеток несколько ниже, чем в норме (по G выше доля случайных связей клеток), все равно мастопатия и рак являются достаточно развитыми, жестко детерминированными состояниями системы эпителия молочной железы (R для них больше 0,3).

Отсюда мастопатия и рак должны считаться сравнительно поздними стадиями изменений структуры молочной железы, когда новообразовательные процессы уже приобрели свою нераковую или раковую определенность. Естественно, что для новых волн активации структурообразования мастопатия и рак будут выступать как исходные состояния.

Необходимость отдельного от мастопатии рассмотрения мелкоочаговых пролифераторов из низкодифференцированных клеток становится ясной при их изучении под электронным микроскопом. Диапазон разнообразия клеток таких пролифераторов резко сужен: клетки практически не отличаются друг от друга ни по форме, ни по особенностям строения (см. рис., г). Большая их часть (примерно 85%) представлена низкодифференцированными, богатыми полисомами округлыми темными клетками. Высокодифференцированные (МЭП), пикноморфные (ПМ) и клетки мигранты (КМ) отсутствовали. Все это указывает на кратковременность существования подобных пролифераторов.

Результаты информационного анализа также подтвердили оправданность выделения мелкоочаговых пролифераторов из малодифференцированных темных клеток в особое, «пределное», состояние. Количество случайных связей клеток в этом состоянии (по G) в 4—10 раз выше, чем при раке, мастопатии или в норме. Очевидно, что «предел» — это хаотически неупорядоченная клеточная масса. Качественное своеобразие подобного состояния системы эпителия молочной железы проявляется в смене детерминации, которая становится вероятностной (R меньше 0,3).

Полученные данные позволяют считать мелкоочаговые скопления из одинаково низкодифференцированных округлых темных клеток самой ранней стадией каждого нового этапа активации формообразовательных процессов в молочной железе.

Согласно положениям общей теории систем [1, 2, 6], из «предела» (неустойчивого состояния) в результате скачка возможно развитие любого нового устойчивого состояния из спектра, свойственных данной системе. Если для молочной железы у женщин в зрелом и пожилом возрасте новыми устойчивыми состояниями могут быть только мастопатия или рак (период нормального роста органа завершен), то необходимо допустить, что как мастопатия, так и рак начинают свое развитие от мелкоочаговых скоплений одинаково низкодифференцированных округлых темных клеток.

Подобные следствия хорошо согласуются с современными схемами развития рака [10, 11] и подтверждают существующие мнения [3, 5, 8] о предраковом значении мелкоочаговых пролифератов из «молодых» округлых темных клеток.

Выводы

1. Развитие рака молочной железы можно представить в виде следующей схемы: исходное состояние (норма, мастопатия) — скачок — последующее состояние (мастопатия или рак). Каждое последующее состояние может стать исходным для нового цикла формообразования.

2. Моменту скачка соответствует особое, «пределное», состояние системы эпителия молочной железы — мелкоочаговый пролиферат из одинаково низкодифференцированных округлых темных клеток. Такие пролифераты необходимо отличать от гистоструктур, характерных для мастопатии, и в биопсийном материале расценивать как предрак.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Введение в количественную патологическую морфологию. М., 1980.

2. Визир П. Урсул А. Д. Диалектика определенности и неопределенности. Кишинев, 1976.
3. Гольберт З. В., Франк Г. А. Ранние формы рака.—В кн.: Итоги науки и техники. ВИНИТИ. Онкология, т. 2. М., 1980, с. 4—56.
4. Кадыров Х. К., Антомонов Ю. Г. Синтез математических моделей биологических* и медицинских систем. Киев, 1974.
5. Краевский И. А., Роттенберг В. И. О гистогенезе рака желудка.—Арх. пат., 1980, вып. 10, с. 3—9.
6. Миклин А. М., Подольский В. А. Категория развития в марксистской диалектике. М., 1980.
7. Седов Е. А. Эволюция и информация. М., 1976.
8. Смольянников А. В. Морфогенез опухолей.—В кн.: Общая патология человека. Под ред. А. И. Струкова, В. В. Серова, Д. С. Саркисова. М., 1982, с. 570—586.
9. Струков А. И., Петленко В. П., Хмельницкий О. /С. Морфологический детерминизм.—Арх. пат., 1981, вып. 4, с. 3—9.
10. Шабад Л. М. Эволюция концепций бластомогенеза. М., 1979.
11. Foulds L. Neoplastic Development V. 2. London, 1975.

Вопросы онкологии, том XXX, № 6, 1984 г. УДК 618.19-006.6-092

V. I. Danilenko MORPHOGENETIC PATTERNS OF BREAST CANCER

Medical Institute, Voronezh

The results obtained by electron microscopy and information analysis showed microfocal aggregates of uniform poorly — differentiated round dark cells in breast tissue to be an evidence of a specific, border-line condition conducive to abrupt development of either mastopathy or cancer.

Статья № 6. К АНАЛИЗУ ОРГАНИЗАЦИИ УЗЛОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО МЕРЕ УДВОЕНИЯ ИХ ОБЪЕМА.

Введение

Плоскостные размеры опухолевого узла, пока остаются базой для суждений о «степени злокачественности» [14] и расчетов «естественной истории рака молочной железы» [12, 33]. Однако мелкие неточности в определении линейного размера узлов часто означают кратные ошибки в оценке их реального объема. Кроме того, общеизвестно, что при сходных (даже минимальных) размерах узлов РМЖ, прогноз болезни и время ее течения может значительно отличаться [7]. Для прояснения некоторых из возможных причин этих отличий, мы исследовали изменения характеристик опухоли не столько в плоскости «наибольшего размера», сколько трехмерно - по мере увеличения реального объема узлов РМЖ.

Материал и методы исследования

Изучен операционный материал в 765 случаях рака молочной железы (протоколы макро описаний и микропрепараты ВОПАБ и ПАО ДКБ за 2012-2015 г.г.). По трем максимальным размерам рассчитывался объем опухолей. Морфометрия и компьютерные реконструкции по ступенчатым срезам позволили анализировать взаимоотношений тканевых структур по всему объему фокусов опухолевого роста. Обработка цифрового материала проведена на базе стандартных методов статистического анализа.

Результаты и их обсуждение

Распределения материала по возрастным группам представлено в таблице 1. По графику видно (рис.1), что количество случаев РМЖ

Таблица 1
Распределение материала по возрастным группам

возрастные группы	количество случаев	(%)
до 40	43	5,6
41-50	129	16,8
51-60	206	26,9
61-70	238	31,1
71 и >	149	19,6
всего	765	100

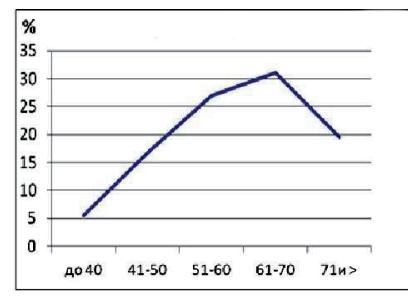


Рис. 1.

нарастает к шестому десятилетию жизни, а затем резко снижается (явно в соответствии с сокращением «времени дожития») [6].

Учитывая, что «около половины больных РМЖ умирают в первые пять лет после постановки диагноза» [8, 9], очевидно, что средняя продолжительность клинического этапа этого заболевания в нашем регионе, существенно короче десяти лет.

Сравнение длины, ширины и толщины узлов РМЖ показало, что трехмерно они не сфероиды, а эллипсоиды. Разница наибольших размеров узлов во взаимно перпендикулярных сечениях довольно значительна (в среднем $24,4 \pm 8,1\%$). Поэтому объем всех узлов РМЖ мы рассчитывали по наибольшим размерам в трех плоскостях (как эллипсоидов).

Несколько неожиданным оказалось сходство средних объемов узлов РМЖ по десятилетиям жизни женщин (табл.2, рис. 2). Если бы узлы РМЖ росли с постоянной скоростью и достигали клинически выявляемых размеров

более чем за пять лет, то их средний объем увеличивался бы по десятилетиям жизни. А раз этого не наблюдается, то период

Таблица 2
Средний объем (V) узлов РМЖ по возрастным группам

средний возраст в группах	средний Vcm3 узлов РМЖ
1) $35,3 \pm 0,46$	$15,9 \pm 12,3$
2) $46,2 \pm 0,15$	$18,9 \pm 4,7$
3) $55,8 \pm 0,13$	$15,7 \pm 6,4$
4) $64,6 \pm 0,13$	$15,6 \pm 6,0$
5) $76,1 \pm 0,14$	$17,3 \pm 8,1$

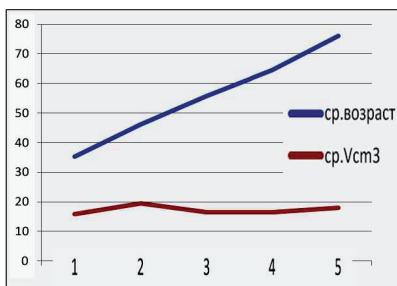


Рис.2. Динамика объема узлов РМЖ по возрастным группам.

доклинического развития РМЖ существенно короче, чем десять лет. Отсюда, между темпами заболеваемости и смертности от РМЖ очевидно имеет место прямая корреляция. Иначе говоря, достоверной связи между размерами узлов и продолжительностью жизни больных РМЖ нет. Это подтверждает представления о раке молочной железы как не столько органной, сколько организменной проблеме [4].

Еще более интересным оказалось сходство динамики удвоения объема узлов РМЖ по пяти десятилетиям жизни (табл.3, рис. 3).

Таблица 3
Объем узлов РМЖ по возрастным группам

Возрастные группы	(количество случаев \ их частота в %)				
	<1 см3	~2 см3	~4 см3	~8 см3	>8 см3
до 40	7\17%	4\10%	4\10%	5\12%	22\51%
41-50	17\13%	20\16%	8\4%	26\20%	53\47%
51-60	38\19%	35\18%	11\6%	30\15%	81\42%
61-70	43\17%	36\15%	22\9%	43\17%	105\42%

>70 лет	22\14%	35\23%	16\10%	27\17%	55\36%
---------	--------	--------	--------	--------	--------

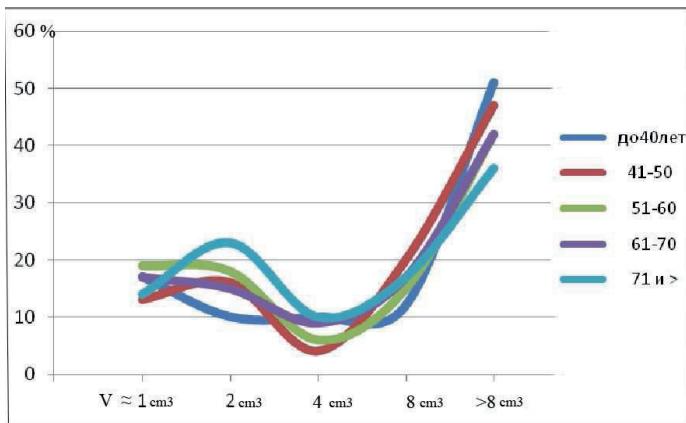


Рис. 3. Динамика удвоения объема узлов РМЖ по возрастным группам

Как видно из графика (рис.3), удвоение объема узлов РМЖ по десятилетиям жизни имеет сходную динамику. Это еще одно косвенное свидетельство того, что продолжительность «естественной истории» рака молочной железы существенно меньше десяти лет.

Волнообразно варьируя в зоне маленьких объемов, узлы РМЖ достигают стабильности в районе линейных размеров порядка 2,5 см ($>8 \text{ cm}^3$). Следовательно, узлы РМЖ растут неравномерно, резко замедляя скорость роста по мере увеличения своего объема. Отсюда, единичные данные об удвоении

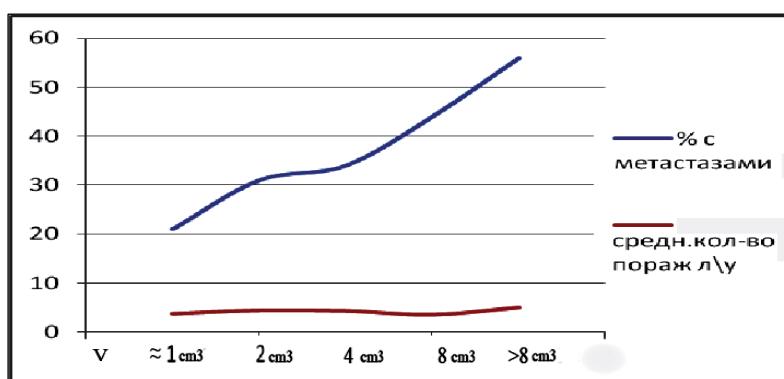
объема конкретных узлов РМЖ за какие-то интервалы времени, нельзя экстраполировать на всю «естественную историю развития рака молочной железы», как это делали [10, 12].

По мере увеличения объема узлов РМЖ, заметно возрастает частота случаев с лимфогенными метастазами (табл.4).

Таблица 4

Частота обнаружения лимфогенных метастазов по этапам удвоения объема узлов РМЖ

группы по объему узлов РМЖ (случаи)	~1 см ³ (127)	~2 см ³ (130)	~4 см ³ (61)	~8 см ³ (131)	>8 см ³ (316)
частота случаев с метастазами в л\у	21%	31%	34,4%	44%	56%
среднее количество лимфоузлов с метастазами	3,7±1,2	4,4±1,1	4,3±0,6	3,4±0,4	5,1±0,4



*Рис. 4.
«Мощность» метастазирования по мере удвоения объема узлов РМЖ.*

я (среднее количество пораженных лимфоузлов) по мере удвоения объема узлов РМЖ.

Однако «мощность» метастазирования (среднее количество пораженных лимфоузлов) по пяти этапам удвоения объема узлов РМЖ практически

одинакова (рис.4). По-видимому, феномен метастазирования и его «мощность» прямо не связаны. Это соответствует постулатам Foulds, о независимой прогрессии разных свойств опухоли [11].

Вне зависимости от гистологических вариантов раковых тканевых структур, все узлы в нашем материале пространственно организованы однотипно, представляя собой конгломераты фокусов опухолевого роста разных порядков (рис.5). Это подтверждает мнение корифеев о том, что гистология рака, есть внешнее проявление процесса, но не сущности опухолевого роста [2].

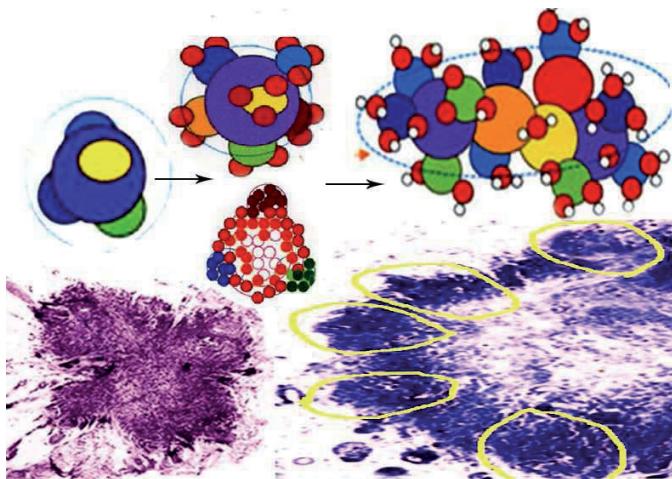


Рис.5. Схема пространственной организации узлов рака молочной железы.

Фокусы роста нарастающих порядков формируются в виде само подобных «почек» (фрактальный рост). Описанные нами ранее [1, 3], морфологические признаки ранних этапов морфогенеза узлов РМЖ, в операционном материале уже исчезают. Все менее заметными становятся элементы сферической симметрии; нарастают различия между фокусами роста разных порядков; центральными и периферическими зонами конгломератов (рис. 5).

Выводы

Полученные представления показывают, что морфологическими ориентирами времени существования РМЖ на клиническом этапе развития, могут служить: степень конгломератности «узлов»; величина отличий характеристик раковых структур и расширение зон дистрофии и фиброза в фокусах роста разных порядков («почках»).

Список литературы

1. Варианты морфогенеза рака молочной железы / В. И. Даниленко // Вопросы онкологии, 1984. Т. 30, № 6, С. 74 -78.
2. Давыдовский И. В. Общая патология человека / И.В.Давыдовский. М.: Медицина, 1969. 612 с.
3. Даниленко В. И. Системный анализ морфогенеза рака молочной железы: автореф. дис. ... докт. мед. наук; 14.00.14 / Даниленко Виталий Иванович. М., 1983, 40 с.
4. «Естественная история» роста рака молочной железы / В.М. Моисеенко // Практическая онкология, Санкт-Петербург. т. 3, № 1, 2002. С.6-14.
5. Злокачественные новообразования в России в 2013 году; под ред. А.Д. Капрена, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. МНИОИ им. П.А. Герцена. М.: 2015. 250 с.
6. Медик В. А., Токмачев М. С. Статистика здоровья населения и здравоохранения. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. // "Финансы и статистика". М. 2009. 368 с.
7. Семиглазов В.Ф. [и др.]. Экспрессионный анализ и его использование при опухолях молочной железы. / В. Ф. Семиглазов
8. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г.; под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., Издательская группа РОНЦ, 2014. 226 с.
9. Статистико-демографический анализ смертности от рака молочной железы в России. / Е.А. Кваша, Т.Л. Харькова // Вопросы статистики. 2006, №8. С. 25 – 33.
10. Fournier D., [et al.]. Growth rate of primary mammary carcinoma and its metastases / D. Fournier, [et al.]. // eds. J.Zander and J.Baltzer. Berlin etc.: Springer-Verlag, 1985. P. 73-86.
11. Fould L. The Experimental Study of Tumor Progression / L. Fould // Cancer research v.14. 1954, №5. P. 329-339.
12. Henderson C., Harris J. Integration of local and systemic therapies / C. Henderson, J. Harris // Breast Diseases. N.Y.: Lippincott Company, 1991. P. 547-558.

13. Speer J., [et al.]. A stochastic numeral model of breast cancer growth that simulates clinical data. / J. Speer, [et al.]. // Cancer Res. 1984. Vol. 44, N.9. P. 4124-4130.
14. TNM Classification of malignant tumours / 7th ed. L. H. Sabin, M. K. Gospodarovich, Ch. Wittekind, eds. // New-York: Wiley-Blackwell. 2009. 336 p.

© V/I/ Danilenko

TO THE ANALYSIS OF THE COMPONENTS OF BREAST CANCER AS THE REMOVAL OF THEIR SCOPE.

Studied the nodes of breast cancer (BC) at least doubling their real volume (in 765 cases). It is shown that at the clinical stage of development "nodes" of breast cancer are conglomerates foci of cancer growth in different orders. Characteristics foci of cancer growth in breast cancer nodes are more informative than the change in volume. To estimate the lifetime of the "nodes" of breast cancer offered new morphological landmarks: the conglomerate level, and the value of the heterogeneity of the spatial characteristics.

Журнал анатомии и гистопатологии. – 2017. – Т. 6, № 1.

Статья №7 «РАДИАЛЬНЫЕ РУБЦЫ» НАЙДЕНЫ В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

«Радиальные рубцы» (пролиферативные центры) давно описываются в молочной железе. Ранее нам удалось показать, что эти образования соответствуют начальным стадиям развития очагов неракового роста в молочной железе. Учитывая общенаучные представления об инвариантности симметрии, мы предположили, что начало формирования очагов неракового роста должно характеризоваться лучевой симметризацией не только в молочной железе, но и по другим локализациям

Для проверки гипотезы была изучена пространственная организация очагов нодозной гиперплазии простаты, папиллом кожи, полипов желудка и картин узловатого зоба с аденомами щитовидной железы (всего 400 случаев операционного и биопсийного материала).

В очагах нодозной гиперплазии простаты выявить картины лучевой симметризации не удалось. Очевидно, это связано с множественностью очагов и их выраженным взаимоналожением в нашем материале. В одиночных папилломах и полипах элементы лучевой организации определялись лучше. Однако из-за резкой контрастности сред, четкость симметризации папиллом кожи и полипов желудка в нашем материале была не очень демонстративной. А вот в щитовидной железе, где симметрия среды не искажает симметрию очагов роста, в двух случаях найдены очаги роста, являющиеся бесспорными аналогами известных в молочной железе «радиальных рубцов». В сечениях через центр очаги в щитовидной железе тоже напоминают ромашку с несколькими треугольными лепестками (в объеме - конусовидными зонами). В них, также как и в молочной железе, ближе к центру очага тканевые структуры недифференцированы, с признаками активной пролиферации эпителия. По мере удаления от центра, степень структурированности нарастает, эпителий становится спокойнее.

Сборник тезисов I Съезда Международного союза ассоциаций патологоанатомов
03-06 октября 1995 года. г.Москва

Статья № 8 О МОРФОГЕНЕЗЕ "МЕЛКИХ УЗЕЛКОВ" В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Латентные «узловатые образования» обнаруживаются в щитовидной железе у 10 - 50% обследованных с помощью УЗИ или при аутопсиях [1, 4, 6, 7]. Тактика ведения этой патологии до сих пор не выработана [5]. Очевидно, что во многом это связано с не ясностью морфогенеза «мелких узелков» в щитовидной железе. Ранее [2] нам удалось описать в этом органе два «узелка» с симметрией пространственной организации. В молочной железе феномен симметрии позволил уточнить морфогенез очагов патологического тканевого роста [3]. Учитывая инвариантность симметрии, мы предположили, что анализ пространственной организации «мелких узелков» в щитовидной железе может прояснить морфогенез этой патологии.

Материалом исследования служили секционные наблюдения. Они включали щитовидные железы 104 умерших от судебно-медицинских причин и заболеваний не связанных с поражением половых или эндокринных органов. Возраст в исследованном материале варьировал от 21 до 88 ($59,5 \pm 12,3$) лет. Обе доли железы рассекались на серии гистотопографических срезов толщиной от 20 до 100 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Изучение серий срезов под стерео микроскопом позволяло определять особенности пространственной организации каждого патологического образования по всему объему каждой железы. Морфометрию очагов патологии проводили по оцифрованным фотографиям с помощью программ Adobe Photoshop 6. Трехмерное строение наиболее интересных «узловатых образований» щитовидной железы уточняли путем послойных схематических реконструкций с использованием программ 3d MAX 5.

Патологические изменения ткани щитовидной железы найдены в 96 случаях из 104 изученных (92,3%). В 70 случаях это были не раковые «узловые образования»; в 17 - «диффузно-узловатый зоб»; в 4 - «лимфоматозный» зоб; в 5- рак.

Не раковые «узловые образования» составляли 79,2% бессимптомной патологии (70 наблюдений из 96). Всего в этой группе найдено 378 «мелких узелков». Их количество на один случай варьировало от 1 до 15 ($5,7 \pm 3,6$) штук. Размеры «узелков» колебались от 0,1 до 1,6 ($0,35 \pm 0,2$) см.

При стерео микроскопии выяснилось, что примерно в половине «мелких узелков» (в 192 из 378), пространственно выделяются более или менее обособленные сегментарные зоны. Составляющие «микро узелки» сегментарные зоны значительно отличаются по размерам, форме, деталям гистологического строения. Но если «секторы» выражены, то они располагаются вокруг центра «узелка» радиально симметрично (рис.1, 2). Феномен радиальной симметризации нагляден только на правильно ориентированных центральных сечениях обособленных «мелких узелков» или при их 3D реконструкциях (рис.1, 2).

Рис. 1. Ранние этапы морфогенеза очагов узловатой гиперплазии щитовидной железы.

а — начало развития «узелка»: четкая радиально-лучевая симметрия, коническая форма «секторов», активная пролиферация у центра очага роста, отсутствие капсулы; б — второй этап процесса: симметрия еще хорошо заметна, но сектора очага роста более округлые, у центра незрелые фолликулы, в — третий этап: отделы очага роста начинают отличаться по форме, большинство фолликулов одного уровня зрелости, у центра очага роста появляются картины фиброза, а на периферии — псевдокапсула; г — вариант позднего этапа развития очага роста: сегменты разной величины и формы наслаживаются, появляется фиброзная капсула. Окраска гематоксилином и зозином, х 27. На вставках — реконструкции трехмерного строения каждого из представленных очагов роста.

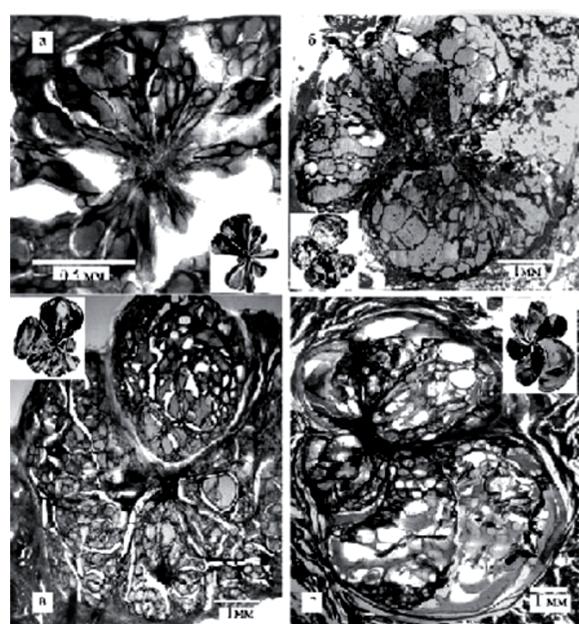
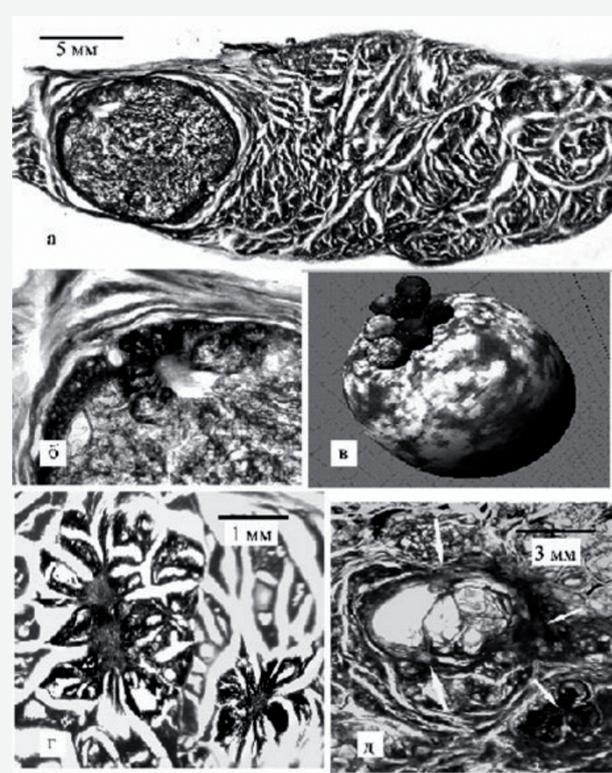


Рис. 2. Варианты поздних этапов морфогенеза очагов узловой гиперплазии щитовидной железы.

а – гистотопографический срез доли щитовидной железы с очагом патологического тканевого роста. Один из секторов очага выглядит как аденома. х 1,5; б – в сечении через центр очага роста видны его секторальные зоны отставшие в развитии. х 27; в – истинное пространственное строение такого варианта развития очага гиперплазии видно на трехмерной реконструкции; г – два близко возникших очага гиперплазии искажают характерную пространственную организацию. Возникший подальше очажок сохраняет лучевую симметрию х 27; д – очаги патологического роста (их центры показаны стрелками) образуют конгломерат с сложным гистологическим строением х 27. а, б, г, д – окраска гематоксилином и зозином.



Четкость симметрии «узелков» явно связана с временем их существования. Так, у центра высоко симметричных «мелких узелков» (9 из 192 пространственно упорядоченных) всегда обнаруживались картины пролиферации, незрелые фолликулы (рис. 1 а). Вокруг конических секторов таких «узелков» нет капсул. В «мелких узелках» с средне выраженной симметрией (40 из 192), начинают преобладать созревающие фолликулы (рис. 1 б). На периферии лепестково-подобных «сегментов» средне симметричных «узелков» появляются элементы псевдокапсул из сдавленных предсуществующих тканевых структур (рис. 1 б, в). В слабо симметричных «узелках» (143 из 192), форма «сегментов» искажается, появляется разница в размерах и взаимные наслоения. Такие «мелкие узелки» обычно окружены четкой капсулой и построены из зрелых фолликулов (рис. 1 г, 2 г). Часто на этом этапе морфогенеза, один из секторов «узелков» резко укрупняясь,

становится шаровидным и выглядит как «аденома» (рис. 2 а). Отставшие в своем росте «сегменты», некоторое время сохраняются вокруг точки начала развития «узелка» на поверхности таких «аденом» (рис. 2 а, б, в).

Даже два близко возникших «узелка» искажают симметрию друг друга (рис. 2 г). Когда возникает много «мелких узелков» рядом, образуются «узлы» - хаотичные конгломераты с сложными гистологическими картинами (рис. 2 д). Как простые, так и конгломератные фокусы роста в finale морфогенеза часто рассеиваются, создавая картины пространственно не упорядоченной патологии (186 «узелков» из 378 в нашем материале). Таким образом, наличие картин выраженной пролиферации, незрелость фолликулов, отсутствие капсулы, не всегда являются признаками опухолевого роста в щитовидной железе.

Полученные в работе данные показывают, что большинство «мелких узелков» в щитовидной железе есть проявления нодозной гиперплазии этого органа. На ранних этапах морфогенеза обособленные «мелкие узелки» радиально-симметричны, построены из пролифератов и незрелых фолликулов, не имеют капсул. Со временем четкость симметрии «узелков» снижается, зрелость тканевых структур в них повышается, нарастает склероз, образуется капсула.

ВЫВОДЫ:

1. Большинство «узловатых образований» в щитовидной железе относится к нодозным гиперплазиям.
2. Структурной единицей нодозной гиперплазии в щитовидной железе является «пролиферативный центр» (обособленный «микро узелок»).
3. Ранние этапы морфогенеза фокусов роста в щитовидной железе характеризуются преобладанием картин пролиферации при отсутствии капсул. На поздних этапах морфогенеза преобладает атрофия и склероз бывших фокусов роста.
4. Особенности пространственной организации «мелких узелков» в щитовидной железе необходимо учитывать при трактовке гистологических картин, данных УЗИ с высоким разрешением и выборе точки взятия материала для прицельной цитологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агапитов Ю.Н. – Ультразвуковой мониторинг тиреоидной патологии в эндемическом районе: Автореф. дисс. ...к-та мед.наук. – Обнинск, 1996. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8100/Vestnik/V2000-3/07a.html
2. Даниленко В. И. // Арх. пат. – 1982. – Вып. 5. – С.45-48.
3. Даниленко В. И., Ягубов А.С. // Съезд Международного союза ассоциаций патологоанатомов, 1й: Сб. тезисов. – М., 1995. – С. 43-44.
4. Зайратьянц О.В // Журнал ТИРОНЕТ N 5-6/2002. thyronet.rusmedserv.com
5. Фадеев В.В. // Журнал ТИРОНЕТ 3/2002. thyronet.rusmedserv.com
6. Tan G.H., Gharib H. // Ann Intern Med - 1997. - Vol. 126 - P. 226 - 231.
7. Furmanchuk A.W., Roussak N., Ruchti C. // Histopathology 1993; 23: 319-325.

В. И. Даниленко¹, А. С. Ягубов², А. А. Филин¹, Р. Ю. Мальцева¹ 1Кафедра патологической анатомии (зав. – проф. В.И.Даниленко) Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко; 2Лаборатория молекулярно-биологических методов исследования канцерогенеза РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН (зав. – проф. А.С.Ягубов)

Опубликовано в журнале «Тиронет» №1-2, 2004 год.

Статья №9 . МОРФОЛОГИЯ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ

Развитие неинвазивных методов обследования органов малого таза у женщин (УЗИ, компьютерная томография и др.) привлекает возрастающее внимание к бессимптомной патологии матки. Однако представления о доклинической патологии пока не ясны. Так, оценки частоты встречаемости латентных миом различаются в 30 раз (от 1 до 30% женщин в популяции –6, 7). Значение латентных (доклинических?) миом матки не определено: это ранние стадии морфогенеза? остановка миом в развитии? завершение существования миом через атрофию?

Целью настоящего исследования явилось прояснение значения бессимптомных (латентных) миом матки путем изучения их морфологии.

Материал и методы исследования

Изучены матки 30 женщин умерших от судебно-медицинских причин и заболеваний не связанных с поражением половых или эндокринных органов. Возраст женщин в исследованном материале варьировал от 26 до 80 ($59,4\pm8,1$) лет. Для морфологического исследования через матку готовили ступенчатые поперечные гистотопографические срезы толщиной от 20 до 100 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Стереомикроскопия серий гистостопографических срезов позволял выявить в каждой матке все патологические образования миометрия. По оцифрованным фотографиям проводили морфометрию соотношений паренхимы и стромы в зонах патологии с помощью программ Adobe Photoshop 7.0. Пространственную организацию узелков миом уточняли путем трехмерных реконструкций с использованием программ 3d MAX 5. Анализ данных осуществлялся с помощью программы Calc из пакета OpenOffice.org 1.1.

Результаты исследования и обсуждение

Латентная патология миометрия выявлена в 19 из 30 исследованных маток (63%). Объем маток с патологией ($65\pm10,1$ мл) практически не отличался от объема маток без патологических изменений ($64,3\pm3,8$ мл). Миомы

обнаружены в 15 случаях (79% всей латентной патологии). Сочетание миом и аденомиоза - в 5 случаях, только аденомиоз - в 4 случаях.

В 5 случаях имелось по одному узелку миомы, а в остальных 10 случаях - от 2 до 8 узелков (в среднем - $3,4 \pm 1,3$ узелка на случай). В шейке и перешейке локализовалось 8 узелков, в теле матки - 24, в дне - 6 узелков. Каких-либо морфологических различий между узелками миом в разных возрастных группах, в разных отделах матки, а также в случаях единичного или множественного их возникновения не отмечено.

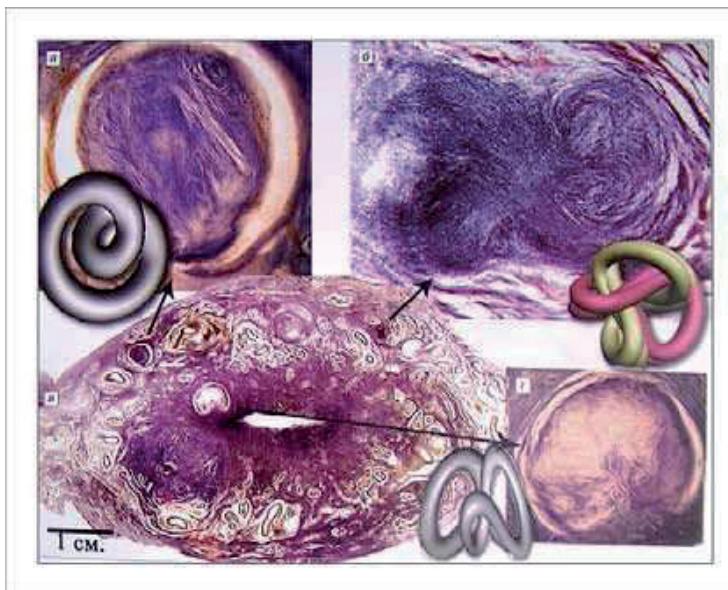


Рис.1. Варианты морфологии узелков латентной миомы матки (с ранними стадиями морфогенеза).

а- касательный срез по периферии узелка ($d=7\text{мм}$) с преобладанием мышечных клеток и с сформированной капсулой. $\times 10$; **б-** самый ранний этап морфогенеза миомы - центральный срез узелка ($d=1\text{мм}$) из тяжей малодифференцированных клеток, капсулы еще нет. Трехмерно в этом очажке идет формирование шести «глобул», двумерно видны только четыре. $\times 20$;

в- гистотопографический срез через тело матки с тремя узелками миомы (**а, б, г**). $\times 1,5$; **г-** срез через «кожку» узелка ($d=3\text{мм}$) с преобладанием стромальных тканей. «Глобулы» узелка не очень хорошо различимы из-за наслоений и склероза. $\times 10$. (гематоксилин-эозин). По краю кадров **а, б, г** показаны торOIDальные кривые, которым соответствует направление пучков в узелках миом.

Оказалось, что по мере укрупнения узелков латентной миомы их объем изменяется скачкообразно. Так узелки диаметром до 1 см (29 штук) имели

объем в сотые доли кубического сантиметра (10 ± 7 мм³). Объем узелков с диаметром более 1 см (9 штук) был уже примерно в 100 раз больше – около 1 см³ (783 ± 637 мм³).

Другие параметры узелков миомы по мере их укрупнения изменялись не столь резко. Так, доля стромы выросла только в 1,5 раза ($39,2\pm11,8\%$ объема «микро-узелков» и $65,4\pm14,8\%$ - «макро-узелков»).

Не отмечено резких изменений характеристик капсулы узелков. Четкая капсула (рис. 1а, г) окружала 22 из 29 микро узелков. Она покрывала больше половины ($60,4\pm19,8\%$) их поверхности. Макро узелки фибромиомы имели более развитую капсулу, она покрывала почти всю поверхность ($88,2\pm2,9\%$) макро-узелков. Щель под капсулой макро узелков была выражена хуже чем у микро узелков (рис.2 а, г).

Пространственная организация узелков латентной миомы изменялась без скачков по мере их укрупнения. При трехмерных реконструкциях выяснилось, что микро и макро узелки миом имеют сходную пространственную организацию. Пучки мышечных и коллагеновых волокон в них, располагаются по торOIDальным кривым (некоторые варианты показаны на рис. 1 а, б, г; рис.2 а, б, д).

В изломах торов найдены сферические завихрения пучков мышечной и коллагеновой ткани – «глобулы». На касательных срезах (рис.1а) или в случаях взаимоналожений (рис.1в), «глобулярность» узелков на двумерных срезах плохо различима. Однако по «центральным» срезам (рис.1 б, 2 б, в) и трехмерным реконструкциям (рис.2 в), «глобулярное» строение и торOIDальная организация становятся наглядными. Размеры «глобул» от узелка к узелку и от микро к макро узелкам изменились мало ($2,5\pm1,5$ мм).

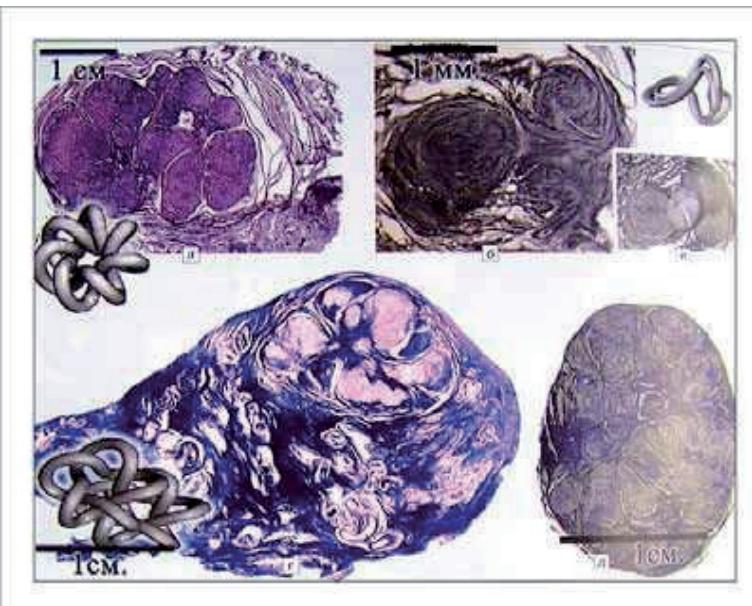


Рис.2. Варианты морфологии узелков латентной миомы матки (с поздними стадиями морфогенеза)

а-склероз и наслойения множеств «глобул». х 5; **б**- второй этап морфогенеза- «глобулы» симметрично расположены, образованы «молодыми» мышечными клетками. х 30, **в**- трехмерная реконструкция узелка; **г**- гистотопографический срез дна матки с узелком миомы «глобулы» в котором полностью гиалинированы, но симметричность их взаимоположения еще сохраняется. х 1,5; **д**-гиалиноз «глобул» составляющих узелок. х 5. (гематоксилин-эозин).

По краю кадров **а**, **б**, **в** показаны тороидальные кривые, которым соответствует направление пучков ткани в узелках миом.

Четкая глобулярность строения и тороидальность хода пучков миоидных клеток обнаружена по всему объему 9 из 38 узелков латентных миом. Строма в таких «высоко организованных» узелках составила $38,9 \pm 20,9\%$. В узелках с «средней» четкостью организации (12 штук) доля стромы увеличивалась ($47,5 \pm 16,7\%$). Узелки с нечеткой глобулярностью организации (18 штук), состояли из стromы больше чем на половину своего объема ($56,7 \pm 18,1\%$).

Именно среди «высоко пространственно организованных» микро-миом найден узелок со всеми характеристиками «активного зачатка роста». Как видно (рис. 1б), он построен из тороидально растущих пучков незрелых миоидных клеток. Еще два «высоко организованных» микро узелка (один из

них представлен на рис. 2 б), состояли из созревающих пучков мышечных клеток. Интересно, что глобулярность строения узелков миомы иногда сохраняется даже на этапе их гиалиноза (рис. 2 г, д).

Наши данные, в основном подтверждают представления (1, 3, 4) о стадийности морфогенеза миом матки. Изучение взаимосвязей между пространственной организованностью, размерами и свойствами узелков миом позволило уточнить важные детали процесса. Так, фаза активного роста узелков длится, очевидно, очень недолго (соответственно частоте встречаемости таких картин - 1 узелок из 38). Новообразование мышечных клеток на первых стадиях морфогенеза идет торOIDально – с формированием вихревых завитков («глобул»). Количество «глобул», возникающих в период активного роста, определяет конечные размеры конкретного узелка миомы. Завершение этапа увеличения количества «глобул» проявляется формированием капсулы вокруг узелка. На стадии «созревания» в сферических завитках узелков повышается степень зрелости мышечных клеток, увеличивается количество стромы. В finale процесса, узелки миомы склерозируются и гиалинизируются. Это совпадает с данными (2, 5) о изменениях при регрессии миом. В нашем материале выраженность признаков регрессии не была связана с размерами узелков миом. Выходит, что большинство латентных миом никогда не вырастает в крупные узлы.

Полученные результаты показывают, что клинически значимые, крупные узлы миомы матки, могут возникать двумя основными способами. Либо быстро, когда формируется сразу много сферических завитков («глобул»), либо постепенно, ступенчато – когда на «старый» узелок налагаются новые. Пространственная организация узелков миом позволяет определять, на каком этапе развития находятся конкретные фокусы болезни. «Глобулярность» узелков указывает на «быстро выросшие», но прогностически не опасные миомы.

Литература

1 - Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии // М. 2000, с. 424-487.

- 2 - Краснова И. А., Бреусенко В. Г., Каппушева Л. М., Евсеев А. А., Кулешов А. Н., Тюменцева М. Ю. Современные принципы диагностики и оперативного лечения миомы матки // Акуш. и гин. 2003; 2: 45-50.
- 3- Савицкий Г. А, Савицкий А. Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии) // СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2000. 214 с.
- 4- Серов В. В., Журавлева Т. Б., Василевская Л. Н. Морфогенез миом матки. // Акуш. и гин. -1973; 7: 3-8.
- 5 - Сидорова И. С. Миома матки .Медицинское информационное агентство.2002. 256 с.
- 6 - Умаханова М. М., Коколина В. Ф., Дуб Н. Н.// Акуш. и гин. 1988; 3: 30-3.
- 7 - Velebil P., Wingo P. A., Xia Z. Rate of hospitalization for gynecologic disorders among reproductive-age women in the United States. // Obset. Gynecol. - 1995. - Vol. 86. - № 5. - p. 764 – 769.
- В.И. Даниленко, Р.В. Малахов, А.С. Ягубов. .«Акушерство и гинекология», № 3 . 2005



yes I want morebooks!

Покупайте Ваши книги быстро и без посредников он-лайн - в одном из самых быстрорастущих книжных он-лайн магазинов!

Мы используем экологически безопасную технологию "Печать-на-Заказ".

Покупайте Ваши книги на
www.morebooks.de

Buy your books fast and straightforward online - at one of the world's fastest growing online book stores! Environmentally sound due to Print-on-Demand technologies.

Buy your books online at
www.morebooks.de

OmniScriptum Marketing DEU GmbH
Bahnhofstr. 28
D - 66111 Saarbrücken
Telefax: +49 681 93 81 567-9

info@omniscriptum.com
www.omniscriptum.com

OMNIscriptum The logo for OMNIscriptum consists of the brand name in a stylized, rounded font next to a small circular icon containing a pen nib.

