

Н.Н.Федченко

Днепропетровская государственная медицинская академия.

Ключевые слова: опухоли, метастазирование, вращение сосудов, канцерогенез, цитомеры.

Надійшла: 22.01.2007

Прийнята: 06.03.2007

УДК: 616-006.04-033.2-089.17

НОВЫЕ ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРОБЛЕМЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕЙ

Резюме. Описан новый механизм метастазирования опухолей путем включения компонентов опухоли в зону адвентиция за счет поворота сосудов. Потом клетки опухолей проходят через все прослойки сосудов и попадают в их просвет. Мы предполагаем, что артериальная гипертензия является важным фактором риска развития метастазов у онкологических больных. Предложен принцип: канцерогенез повторяет эмбриогенез. На его основе предлагается способ профилактики метастазирования путем активного формирования гаструл в бластомах. Развиваются теории цитомеров и цитомерной активности опухолей. Цитомеры играют значительную роль в иммунологических реакциях, воспалении и опухолевых трансформациях. Высокая цитомерная активность опухолей предшествует их метастазированию. На основе разнообразных способов блокирования внесосудистых транспортных путей предложен алгоритм патогенеза многих заболеваний из-за локального дефицита информации. Вследствие этого формируется „патогенное поле”, в рамках которого не может реализовываться адаптационный морфогенез благодаря невозможности структурирования ослабленных информационных потоков.

N.N.Fedchenko. The new theoretical and pathomorphological approaches to the problem of tumor metastasis.

Summary. The new mechanism of tumor metastasis by penetration of tumor components into vessel adventitia due to vessel rotation was described. Then the tumor cells can travel through the all layers of the vessel and get into the vessel lumen. We suppose that arterial hypertension is important risk factor for the tumor metastasis in oncologic patients. We propose the principle: the carcinogenesis replicates embryogenesis. The new method of metastasis prevention by active stimulation of gastrulas in blastomas on the basis of this principle was suggested. The theories of cytomeres and their activity of tumors are evolved. The cytomeres play important role in the immunological reactions, inflammation, tumor transformation. The high tumor cytomeres activity precedes their metastasis. The algorithm of the pathogenesis of many diseases on the basis of different ways of blocking of extravascular transport paths owing to local information deficiency is offered. Due to information deficiency the "pathogenic field" is formed, inside of which the adaptive morphogenesis can not be implemented because of impossibility of structuring of depressed information streams.

Key words: tumor, metastasis, blood vessel rotation, carcinogenesis, cytomeres.

Онкологические проблемы продолжают оставаться актуальными как во всем мире, так и в Украине в связи с постоянным ростом заболеваемости и высокой смертностью населения. Бластома опасна своими метастазами. Если изолированный очаг опухоли можно удалить, то ее мелкие метастазы хирургическим путем элиминировать невозможно. Для их лечения и профилактики применяют токсичные методы химио- и лучевой терапии, которые далеко не всегда эффективны.

Чем больше известно о механизмах метастазирования, тем больше вероятность открыть новые способы борьбы с самими метастазами для применения в практической онкологии.

Ранее был установлен феномен вращения сосудов (Федченко М.П. и соавт., 2002). Вращательный момент передается стенкам сосудов кровью, а вращение самой крови обеспечивается спиральным сокращением сердца и дугой аорты, где он значительно усиливается. Факт вращения сосудов подтверждается многочисленными данными и, в частности, миграцией антракотической пыли и гемосидерина из стромы через все слои сосудов с их накоплением в интима аналогично

формированию жировых пятен и полосок в аорте при начальных стадиях атеросклероза (рис. 1, 2).

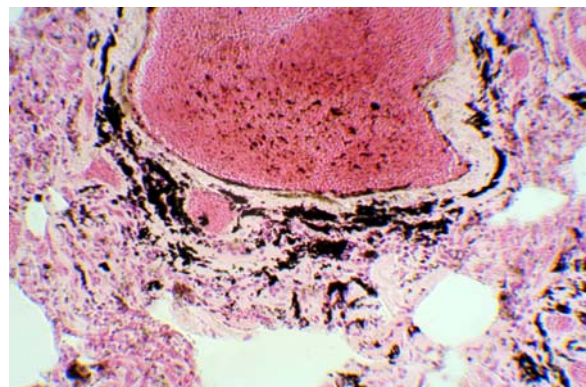


Рис. 1. Легкое человека. Антракотическая пыль вокруг крупного сосуда. Частицы пыли видны в стенке артерии и в зоне интимы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

Ни антракотическая пыль, ни гранулы гемосидерина, ни жировые клетки и жир не способны к самостоятельным перемещениям. Это возможно

только благодаря свойству сосудов совершать вращательные движения для доставки компонентов, участвующих в регенерации их стенок.

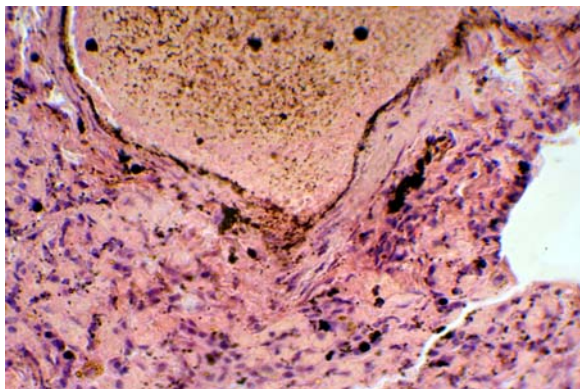


Рис. 2. Легкое человека. Венозное полнокровие. Гемосидероз. Гранулы гемосидерина и пыли из зоны адвентиции крупного сосуда мигрируют в интиму. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

В норме регенерация сосудов обеспечивается паравазальной липотканеллой (Федченко М.П. и соавт., 2002). На рис. 3 представлена липотканелла в аорте с длинным «выводным протоком» для транспорта жировых клеток в зону ее адвентиции, а на рис. 4 – липотканелла в мелкой артерии.

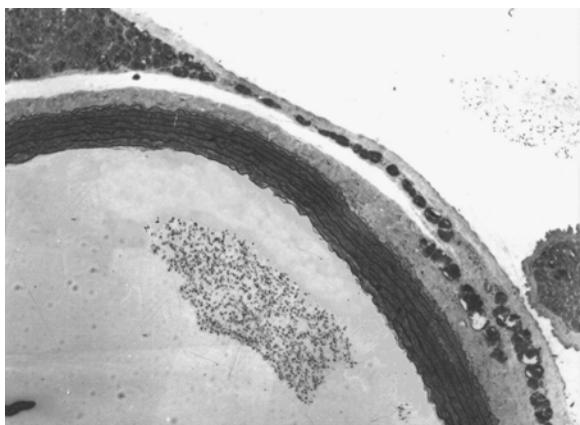


Рис. 3. Аорта крысы. Видна липотканелла с «выводным протоком» для адипоцитов, контактирующая с адвентицией аорты. Полутокий срез. $\times 100$.

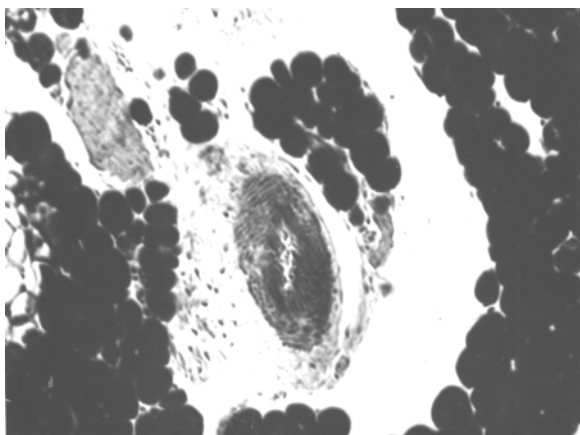


Рис. 4. Артерия крысы с липотканеллой в форме запятой. Полутокий срез. $\times 200$.

Во внутриорганных сосудах липотканеллу заменяет периваскулярная строма. Если нагрузка на сосуды большая, а регенераторные возможности стромы исчерпываются, то происходит намотка паренхимы органов на вращающиеся сосуды.

В щитовидной железе отчетливо наблюдается, как фолликулярные тироциты включаются в состав стенки сосудов. При этом сосуды приобретают совершенно новые морфологические признаки и резко отличаются от их классического строения. Стенка значительно утолщается, отсутствуют наружная и внутренняя эластические мембраны, а сосуд состоит из слоев клеток, ядра которых идентичны ядрам фолликулярных тироцитов (рис. 5). Подобные процессы наблюдаются и в других органах (легких, матке, яичниках, желудке, селезенке, небных миндалинах, семенниках, почках).

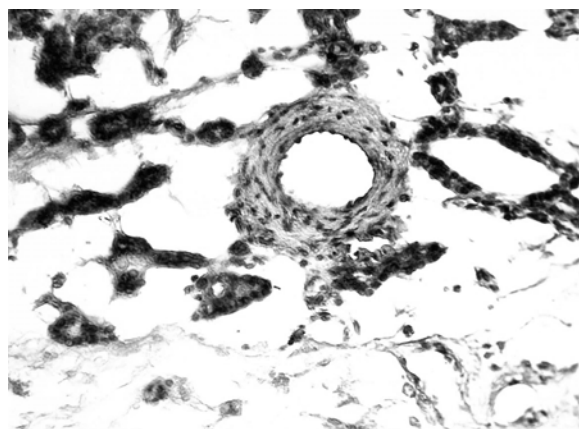


Рис. 5. Щитовидная железа человека. Стенка артерии толстая, эластические мембраны отсутствуют, тяжи стромы с микрофолликулами контактируют с адвентициальной оболочкой. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

При папиллярном раке в крупных сосудах, расположенных непосредственно в опухоли (где стромальных компонентов очень мало), происходит включение клеток бластомы в адвентицию, их проникновение и миграция через все слои стенки сосуда. Это проявляется значительным утолщением стенок сосуда. Вследствие специфического строения и свойств опухолевых клеток они не могут интегрироваться между собой и образовывать эндотелиальную выстилку сосуда. Поэтому происходит интенсивное сбрасывание множества распластаных клеток в просвет сосуда, которые впоследствии мигрируют по сосудистой системе организма и составляют основу для формирования метастазов в организме (рис. 6, 7). Таким образом, вышеприведенный способ активного сброса опухолевых клеток в просвет сосудов представляет собой новый механизм метастазирования бластом, который не описан в литературе.

Вращение сосудов усиленно проявляется при гипертонической болезни вследствие значительного повышения вращательного момента при выбросе крови из сердца. Это сопровождается уси-

ленной намоткой не только стромы, которая со временем истощает свои регенераторные возможности, но и паренхимы. В легких этот феномен проявляется корреляцией хронической гипертонии с эмфиземой из-за расходования части паренхимы на регенерацию сосудов (Давыдовский И.В., 1958).



Рис. 6. Щитовидная железа человека. Папиллярный рак. Из параартериальной зоны тяжи опухолевых клеток проходят через все слои и сбрасываются в просвет сосуда. Полутонкий срез. $\times 400$.



Рис. 7. Тот же препарат, что и на рис. 6, на большем увеличении. Полутонкий срез. $\times 400$.

Подобные процессы наблюдаются и в других органах, а также в опухолях. Так, в почке из-за

значительного расходования паренхимы на регенерацию сосудов происходит резкое уменьшение органа, утолщение стенок сосудов и развитие первичного сморщивания органа. Поэтому можно утверждать, что гипертоническая болезнь является важным фактором риска раннего метастазирования опухолей. Это подтверждается корреляцией повышения смертности, случаев рака и гипертонии с возрастом.

Интенсивность метастазирования зависит от уровня сцепленности между клетками опухоли. Если одним из основных способов связи в простых соединениях между клетками являются ионы кальция, то в опухолях (где клетки стремятся к индивидуализации поведения) его количество будет сниженным. Для замедления отщепления клеток в опухолях и повышения степени интеграции между клетками в непораженных органах логичным является повышение уровня солей кальция в организме.

Существует правило: как эмбриогенез повторяет филогенез, так и канцерогенез повторяет эмбриогенез. То есть в начальных стадиях канцерогенного системогенеза происходит формирование структур похожих на эмбриональную морулу, бластулу и гастролу (Федченко Н.П., 1993). В стадии гастролы папиллярного рака наблюдается сбрасывание избытка пролиферирующих клеток в просвет желудочка, где за счет «переваривания» клеток (гистиотрофное питание при дефиците метаболитов из сосудистого русла) поддерживается неагрессивное поведение опухоли в целом (рис. 8). Поэтому папиллярный рак может существовать в организме без метастазов многие годы.

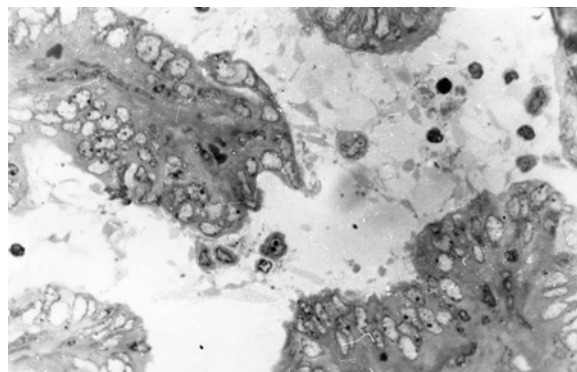


Рис. 8. Щитовидная железа человека. Папиллярный рак. В полости «гастролы» опухолевые клетки на разных стадиях их деструкции. Полутонкий срез. $\times 400$.

Вышеприведенный принцип необходимо положить в основу профилактики инвазивного роста других опухолей. Реализовать его можно путем формирования желудочков, применяя перекрестное облучение опухоли лазерными лучами низкой интенсивности. В зоне пересечения этих лучей (по принципу резонанса) произойдет локальная гибель клеток. Этот участок некроза и станет местом снятия внутриопухолевого напряжения (связанного с избытком опухолевых клеток) и предотвратит мотивацию метастазирования.

Трудно представить механизм деструктирующего воздействия опухолевых клеток на нормальные клетки. Аналогом инвазивного роста в норме является внедрение ворсин хориона в стенку матки или трубы при внематочной беременности. Таким же прототипом может быть рост сосудов в грануляционной ткани. При врастании гемокпилляров формируется периваскулярная просветленная зона, растворяющая соседние клетки без признаков вытекания цитоплазмы из зон деструкции гемокпиллярами. По-видимому, деструкция сопровождается внутриклеточной коагуляцией цитоплазмы. Обнаруженный феномен может использоваться опухолевыми клетками при метастазировании.

Каждая система, которая способна самостоятельно развиваться, т.е. приспосабливаться к окружающей среде, генерирует внутренние и внешние информационные потоки, как правило, представленные волнообразными или корпускулярными сигналами. Можно выделить закономерность: чем более структурирован сигнал, тем большей силой информационного воздействия он обладает. На клеточном уровне наибольшую информогенность, которая передается на расстояние, имеют фрагменты цитоплазмы клеток, окруженные цитоплазматической мембраной, то есть цитомеры (от греч.: *cytus* – клетка и *meros* – частичка).

Цитомеры продуцируются многими клетками при значительных функциональных нагрузках, особенно при механических взаимодействиях (эндотелий аорты и клапанного аппарата сердца, поверхности суставов, серозных полостей брюшины, плевры, перикарда и др.). При этом цитомеры мигрируют во всех средах организма: тканевая жидкость, лимфа, кровь. Они обладают способностью включаться в цитоплазматические мембраны других клеток и таким образом переносить информацию.

Факт отсоединения фрагментов цитоплазмы от клеток хорошо известен. Это, в первую очередь, варианты экзоцитоза, когда составляющие компоненты цитоплазмы, окруженные мембранами, выделяются внеклеточно. Описан феномен сферуляции, который проявляется образованием небольших шарообразных структур на поверхности клетки, которые можно наблюдать прижизненно с помощью фазово-контрастной микроскопии в нормальных клетках и при патологии (Авцын А.П., Шахламов В.А., 1979). Процессы апокриновой (когда выделяются апикальные части цитоплазмы) и голокриновой секреции (клетки полностью распадаются на фрагменты) – классическое проявление цитомерогенеза. К цитомерогенезу можно отнести феномен микрокламатолиза – патологический процесс, который сопровождается отсоединением от клеток фрагментов цитоплазмы (Авцын А.П., Шахламов В.А., 1979). Широко известен апоптоз – запрограммированная гибель клеток с образованием их фрагментов. В атласе сканирующей электронной микроскопии разных органов и тканей приведены изображения

поверхности нормальных и бластомных клеток, на которых практически всегда присутствуют цитомеры (Волкова О.В. и соавт., 1987).

Выраженный цитомерогенез наблюдается в щитовидной железе под воздействием мерказолила. При этом в базальных отделах фолликулярных тироцитов резко выражена извитость плазмолеммы с последующим отсоединением фрагментов цитоплазмы, окруженных клеточной мембраной. Тироцитарные цитомеры накапливались в интерстициальном пространстве микродолек органа, окруженных Ф-оболочкой, выполняющей функцию начального звена лимфоотока в щитовидной железе (Федченко Н.П. и соавт., 2003). Затем цитомеры транспортировались внеорганично по лимфатическим сосудам.

Особенный вариант цитомерных взаимодействий существует между С-клетками и фолликулярными тироцитами. Выпячивания цитоплазмы с секреторной гранулой из С-клетки передается в цитоплазму фолликулярного тироцита, что являлось основным аргументом для выделения в щитовидной железе нового уровня организации в виде фолликулярных комплексонов (Архипенко В.И., Федченко Н.П., 1983). В этой же работе также были описаны межклеточные каналы, куда выделяются цитомеры тироцитов и перемещаются в интерстиций вместе с тканевой жидкостью с помощью «внутриканальцевых сердец» - ундулирующих ресничек.

Теория цитомеров имеет большое значение в онкологии, потому что позволяет объяснить ряд сложных явлений и предложить подходы к управлению онкологическим процессом. Так, общеизвестна закономерность: у опухолевых клеток ядерно-цитоплазматические соотношения преобладают в сторону ядра. Если проанализировать электронномикроскопическое строение бластомных клеток (Волкова О.В. и соавт., 1987; Райхлин Н.Т. и соавт., 1981), то они практически всегда окружены цитомерами, на продукцию которых и расходуется их цитоплазма. Из этих данных можно сделать вывод, что опухолевые клетки информационно очень активны. Это необходимо учитывать при создании оптимальной концепции антиканцерогенеза.

Доминирование в межсистемных взаимодействиях определяется информационным преимуществом. Поэтому для успешного метастазирования (как варианта трансплантации в другие регионы) опухолевые клетки используют предварительную цитомерную обработку органов и тканей. Феномен аппозиционного роста опухолей можно объяснить путем перепрограммирования соседних нормальных клеток опухолевыми цитомерами. Таким же образом можно объяснить совсем нелогичное явление в онкологии – ретроградные метастазы рака желудка в яичники и параректальную жировую клетчатку. Цитомеры мигрируют не только по лимфатическим сосудам, но и во всех средах организма. Из желудка цитомеры (а позже и единичные опухолевые клетки) попадают в брюшную полость. Затем они опускаются в ни-

жние ее отделы (благодаря ортостатике), включаются в цитоплазматические мембраны, чем прокладывают информационный путь для имплантации опухолевых клеток в ранее упомянутые органы. Отсюда вытекают новые аспекты патогенеза и профилактики опухолевого роста. Для прогрессирования blastom основным условием является долговременная и значительная их цитомерная активность. В то же время для профилактики канцерогенеза необходимо сформировать антиопухолевое информационное доминирование путем стимуляции цитомерогенеза в здоровых органах и тканях. Важно не только наличие оптимального количества цитомеров, но и эффективность их транспортирования во все участки организма. На основании вышеупомянутого можно предложить новые теоретические подходы к патогенезу воспалительных, онкологических и других очаговых заболеваний.

Для нормального функционирования клеток необходим обмен веществ, который осуществляется не только за счет гемокапилляров (потому что они не подходят непосредственно к каждой клетке), а главным образом за счет внесосудистых транспортных путей (ВТП) (Федченко Н.П., 1993; 1995; 2002). Эти пути микроциркуляции могут блокироваться различными механизмами (обтурация иммунными депозитами, бактериями, травматизация, компрессия, склероз, гиалиноз и т.п.). Именно вследствие нарушения или недостаточности миграции информогенных факторов (цитомеров, трофогенов, иммунных компонентов и др.) по ВТП формируется своеобразное «патогенное поле», где не будет действовать закон структурирования ослабленных потоков информации. Соответственно не будет адаптационного морфогенеза и начнет развиваться дистрофический, воспалительный или другой очаговый патологический процесс. Формирование «патогенного поля» является основной предпосылкой для «опухолевого поля», понятие которого широко используется в трактовке патогенеза онкологических заболеваний. Не случайно блокирование путей внесосудистой миграции информации при

коллагенозах (Федченко Н.П., 1993; 1995) и при амилоидозе будет коррелировать с ростом опухолевых заболеваний. Патогенное поле будет более выраженным и легче сформируется при недостаточности функции пор в капсулах паренхиматозных органов, которые были недавно открыты (Федченко Н.П. и соавт., 2002).

Мелкоклеточные раки легких (и других органов) более агрессивные, поскольку их цитоплазма расходуется на цитомерную продукцию для предварительной подготовки как мест для метастазирования, так и для аппозиционно-дистанционного перепрограммирования клеток.

В процессе иммуногистохимической диагностики опухолевого роста иногда наблюдается фоновое позитивное маркирование других клеток в препаратах, которые расценивают как артефакт. В действительности этот показатель отображает высокую степень цитомерной обработки опухолью всех типов клеток как в органе, где развивается опухоль, так и за его пределами. Кроме того, наблюдаются вкрапления иммуногистохимической метки в строме, что является отражением миграции изолированных цитомеров из опухолевых клеток.

Одним из способов оценки прогноза опухолевого роста следует считать выявление опухолевых цитомеров в жидкостных средах организма и в составе мембран других клеток. Чем на большем расстоянии от первичной опухоли выявляются ее цитомерные маркеры в нормальных клетках, тем хуже прогноз.

Таким образом, в метастазировании опухолей ведущую роль играют их цитомерная активность для предварительной подготовки территории для мигрирующих клеток в органах. Одним из активных способов метастазирования опухоли является вращательная способность сосудов, которая значительно усиливается при артериальной гипертензии. В связи с этим гипертензивные состояния у онкологических больных являются важным фактором риска для активации метастазирования опухолей.

Литературные источники

Авцын А.П., Шахламов В.А. Ультраструктурные основы патологии клетки. –М.: Медицина .- 1979.- 320 с.

Архипенко В.И., Федченко Н.П. Некоторые особенности структурной организации щитовидной железы // Архив анат., гистол., эмбриологии, 1983.- №12, т.85.-С .27-34.

Атлас сканирующей электронной микроскопии клеток, тканей и органов / Под ред. О.В.Волковой, В.А.Шахламова, А.А.Миронова, - М.: Медицина, 1987.- 464 с.

Давыдовский И.В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека.- М.: Медгиз.- 1958.- Т.2.- 692 с.

Ультраструктура опухолей человека (Руководство для диагностики) / Под редакцией Н.Т.

Райхлина, Г. Давида, К. Лапиша - М.: Медицина, 1981.- с.552, ил. 444.

Федченко Н.П. Новый теоретический подход к патогенезу ревматизма и других коллагенозов //Актуальные вопросы клинической медицины: Тез. науч.-практ. конф.- Днепропетровск, 1993.- С.50-52.

Федченко Н.П. Эндотелиомер - новый форменный элемент крови //Вестн. пробл. современной медицины.- 1995, №7.- С.12-16.

Федченко Н.П. Внесосудистая система микроциркуляции: теория, морфология, патология, перспективы // Актуальные проблемы детской патологии. Матер. 7-го Пленума Координационного Совета Ассоциации патологов Украины (18-21 октября, 1995).- Симферополь, 1995.- С. 83-84.

Федченко Н.П., Федченко Н.Н.. Универсальный патологический процесс и вытекающие из него подходы к классификации и патогенезам некоторых нозологических форм. // Тезисы 2-го Международного Союза Ассоциаций Патологоанатомов. Москва, 1999.- С. 313-314

Федченко М.П., Гарець В.І., Федченко М.М. Ліпотканельна теорія патогенезу атеросклерозу: парадокси, нові структурні елементи, обертання та синдром недостатності транспортних систем судин // Медичні перспективи.- 2002, т.7, № 1.- С.20-25.

Федченко М.П., Гарець В.І., Федченко М.М. Позасудинна циркуляція тканинної рідини здійснюється по стромальних колагенових каналах та через пори в капсулах паренхіматозних органів

//Актуальні питання морфології. Наукові праці 3-го національного конгресу АГЕ і топографоанатомів України. Київ, 21-23 жовтня 2002.- С. 67-68.

Федченко М.П., Федченко М.М. Цитомери – новий тип інформогенних формених елементів: теорія, патоморфологія, перспективи в онкології, імунології, трансплантології // Матеріали 7-го конгресу патологів України. Галицький лікарський вісник, Івано-Франківськ.- 2003.-т. 10.-число 4.- С.147.

Федченко М.П., Гарець В.І., Федченко М.М. Проблема структурної організації початкової ланки лімфатичного русла щитовидної залози // Вісник проблем біології та медицини. Полтава.- 2003.- Вип 4. – С.48-50.

Федченко М.М. Нові теоретичні і патоморфологічні підходи до проблеми метастазування пухлин.

Резюме. Описано новий механізм метастазування пухлин шляхом включення компонентів пухлини до зони адвентиції за рахунок обертання судин. Потім клітини пухлин проходять крізь усі прошарки судин та потрапляють до їх просвіту. Ми передбачаємо, що артеріальна гіпертензія є важливим фактором ризику розвитку метастазів у онкологічних хворих. Запропоновано принцип: канцерогенез повторює ембріогенез. На його основі пропонується спосіб профілактики метастазування шляхом активного формування гаструл у бластомах. Розвиваються теорії цитомерів та цитомерної активності пухлин. Цитомери відіграють значну роль в імунологічних реакціях, запаленні та пухлинних трансформаціях. Висока цитомерна активність пухлин передує їх метастазуванню. На основі різноманітних способів блокування позасудинних транспортних шляхів запропоновано алгоритм патогенезу багатьох захворювань через локальний дефіцит інформації. Внаслідок чого формується „патогенне поле”, в межах якого не може реалізуватися адаптаційний морфогенез завдяки неможливості структурування послаблених інформаційних потоків.

Ключові слова: пухлини, метастазування, обертання судин, канцерогенез повторює ембріогенез, цитомери.