

УЛЬТРАСТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА APUD-СИСТЕМИ ШЛУНКА ПРИ НЕЕНДОКРИННИХ РАКАХ ШЛУНКА

О.Г.Курик, Д.П.Бевза, К.О.Галахін

Державний патологоанатомічний центр України (нач. – к. мед. н. М.Д.Андрєєв), м. Хмельницький; відділ патологічної анатомії (зав. – проф. К.О.Галахін) Інституту онкології АМН України, м. Київ

Резюме. Проведено електронномікроскопічне дослідження ендокринних клітин слизової оболонки шлунка. Встановлено підвищення морфофункціональної активності ендокринних клітин слизової оболонки при раках шлунка.

Ключові слова: ендокринні клітини, шлунок, неендокринний рак.

Ендокринним клітинам (ЕК) у слизовій оболонці шлунка (СОШ) належить мала частка від клітинної вистилки (не більше кількох відсотків), однак вони відіграють значну роль у нормальному функціонуванні та розвитку патологічних процесів, включаючи пухлинні процеси [1, 2]. Залежно від розміру частки ЕК у клітинній популяції всі пухлини поділяються на дві групи: з вираженим ендокринним компонентом або ендокриноклітинні раки (ЕРШ) – пухлини, в яких ЕК становлять понад 60 %, та неендокриноклітинні раки (НРШ) – ЕК становлять менше 60 % [3]. Дані літератури переважно стосуються досліджень ЕК на світлооптичному рівні, що дозволяє встановити патоморфологічні зміни на тканинному рівні. Електронна мікроскопія ідентифікує лише деякі з ЕК, головним чином за їхньою локалізацією та ультраструктурою цитоплазматичної зернистості, і не дозволяє уточнити характер їх інкрету [4]. Однак механізми розвитку порушень функціонування APUD-системи базуються на патології клітинного та субклітинного рівнів організації [3].

Мета дослідження. Вивчити ультраструктурні особливості ЕК у слизовій оболонці шлунка при НРШ.

Матеріал і методи. Патоморфологію апудоцитів вивчали у хворих на НРШ різної гістологічної будови, ступеня анаплазії та клінічної групи в трьох топографічних зонах – в зоні пухлинного росту, в перифокальній зоні та в макроскопічно незмінній зоні. Для дослідження використовували біопсійний матеріал різних ділянок СОШ хворих без пухлинної па-

тології шлунково-кишкового тракту (5 випадків) та при раках шлунка (5 випадків). Зразу ж після біопсії тканину роздрібнювали на шматочки розміром до 1 мм³ і фіксували у 2 % розчині глутарового альдегіду на 0,1 М фосфатному буфері по Серенсену (рН 7,4) 1,5 години при температурі +4°C. Шматочки відмивали в буфері Серенсена і дофіксували в 2 % розчині тетраоксиду осмію протягом 1,5 годин. Зразки зневоднювали в етилових спиртах висхідної концентрації (70°-100°) та абсолютному ацетоні. Потім тканину просочували та "заливали" у суміші епоксидних смол "Епон". Напівтонкі (1 мкм) і ультратонкі (50 нм) зрізи виготовляли на ультрамікромомі "LKB-8800 HI" (Швеція), фарбували метиленовим синім і подвійно контрастували ураніл-ацетатом за Лафтом і цитратом свинцю за Рейнольдсом. Препарати вивчали на електронному мікроскопі "JEM-100B" (Японія) при прискорювальній напрузі 60 кВ.

Результати дослідження та їх обговорення. Електронномікроскопічний аналіз СОШ макроскопічно незмінної зони показав, що ЕК локалізувалися серед головних та обкладочних клітин, їх латеральні поверхні з'єднувалися з сусідніми клітинами шляхом дрібних десмосом. Більшість апудоцитів без ознак пошкодження; в частині ЕК спостерігалися внутрішньоклітинний набряк, незначні дистрофічні зміни, ознаки підвищеної секреторної активності чи секреторного виснаження.

Серед апудоцитів більшість становили ЕС-клітини. В цитоплазмі ЕС-клітин мало місце функціональне напруження органел у вигляді дезорганізації крист мітохондрій, набухання їх матриксу, гіперплазії пластинчастого комплексу

з наявністю в ньому везикулярних компонентів. У цитоплазмі спостерігалася значна кількість вільних рибосом та полісом, розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки (ГЕС). Ядро мало нерівні контури, в окремих апудоцитах спостерігалася вогнищева відшарування зовнішнього листка каріолеми. Базальна частина цитоплазми містила значну кількість поліморфних секреторних гранул високої електронної щільності, більшість яких оточена вузьким світлим обідком і тонкою мембраною; траплялися гранули гантелеподібної, ракетоподібної та бобоподібної форм. В окремих клітинах серед гранул спостерігалися вакуолі.

ЕС-клітини розміщувалися на збереженій базальній мембрані; для цитолемі окремих апудоцитів характерними були ознаки вогнищевої деструкції у вигляді гомогенізації.

ЕСL-клітини виявлялися рідше, ніж ЕС-клітини; розміщувалися вздовж базальної мембрани і мали переважно веретеноподібну форму. Більшість ЕК мала добре збережену ультраструктуру, цитоплазма їх містила значну кількість гранул зі щільною серцевиною, що розміщувалася ексцентрично.

В окремих ЕСL-клітинах виявлялися ознаки деструкції: в цитоплазмі серед мітохондрій звичайної ультраструктурної організації спостерігалися органели, в яких мали місце просвітлення матриксу та невеликі вогнища пошкодження крист. Ядро клітин зберігало круглясту форму, іноді спостерігалася вогнищева відшарування зовнішнього листка каріолеми. В ГЕС мало місце деяке розширення цистерн. Характерною для даного типу ЕК була наявність значної кількості секреторних гранул, що розміщувалися по всій цитоплазмі, однак переважала субнуклеарна їх локалізація. Електронна щільність гранул неоднорідна, матрикс їх мав везикулярний характер, щільна серцевина розміщувалася ексцентрично і нерідко прилягала до внутрішньої поверхні мембрани.

Незалежно від гістологічної будови пухлини апудоцити одного типу мали схожу ультраструктурну організацію. В усіх 3 топографічних зонах виявлялися як ендокриноцити, що мали субклітинну структуру без значних пошкоджень і близьку до контролю, так і клітини з патоморфологічними змінами – від незначного внутрішньоклітинного набряку та формування окремих вакуолей до некрозу та анаплазії ЕК.

ЕС- та ЕСL-клітини макроскопічно незміненої зони СОШ хворих на запущені форми НРШ та з наростанням анаплазії ЕК виявляють секреторне виснаження клітин: кількість та розміри гранул зменшені; гранули розміщуються субнуклеарно; окремі зі зменшених секреторних гранул мають низьку електронну щільність, широку зону просвітлення. Кількість цих ЕК у даній зоні СОШ хворих на запущені форми раку збігається з такою у хворих з ранніми формами захворювання.

D-клітини розміщувалися серед епітеліоцитів СОШ поодинокі або групами з 2-3 клітин. Більшість D-клітин мала добре розвинений пластинчастий комплекс та ГЕС, помірну кількість рибосом та полісом; мітохондрії зберігали звичайну будову; в цитоплазмі спостерігалися круглясті гранули з дрібнозернистим матриксом, що розміщувалися переважно в базальних відділах.

Окремі D-клітини зазнавали дистрофічних змін у вигляді набухання мітохондрій з частковим пошкодженням їх крист, вакуолізації цитоплазми за рахунок розширення каналців ГЕС, деякої гіперплазії пластинчастого комплексу; в ядрах спостерігалися фокуси інвагінації, вогнищева відшарування зовнішнього листка каріолеми.

Для соматостатинпродукувальних клітин макроскопічно незміненої зони СОШ хворих на пізні форми раку поряд з деструктивними змінами характерним було підвищення секреторної активності: велика кількість круглястих гранул з дрібнозернистим осміофільним матриксом дифузно розміщувалася в цитоплазмі. При наростанні анаплазії спостерігалася аналогічна тенденція.

ЕС-клітини на межі пухлини та неураженої СОШ визначалися у значній кількості. Їх зміни проявлялися у вигляді вакуолізації цитоплазми внаслідок значного розширення цистерн ГЕС, набухання мітохондрій з вкороченням та руйнуванням крист; ядро клітини мало множинні інвагінації, іноді зовнішня ядерна мембрана відшаровувалася; секреторні гранули мали поліморфну форму, малі розміри, дифузно розміщені в цитоплазмі.

Цитоплазма ЕСL-клітин пограничної зони містила рибосоми та полісоми, в окремих клітинах спостерігалися везикулярні утворення. В мітохондріях мало місце набухання матриксу та дезорганізація окремих крист. ГЕС розвинена



Рис. 1. ЕЕС- та ЕСЛ-клітини з ознаками підвищеної секреторної активності. Електронна мікрофотограма. Зб. 7500 \times .

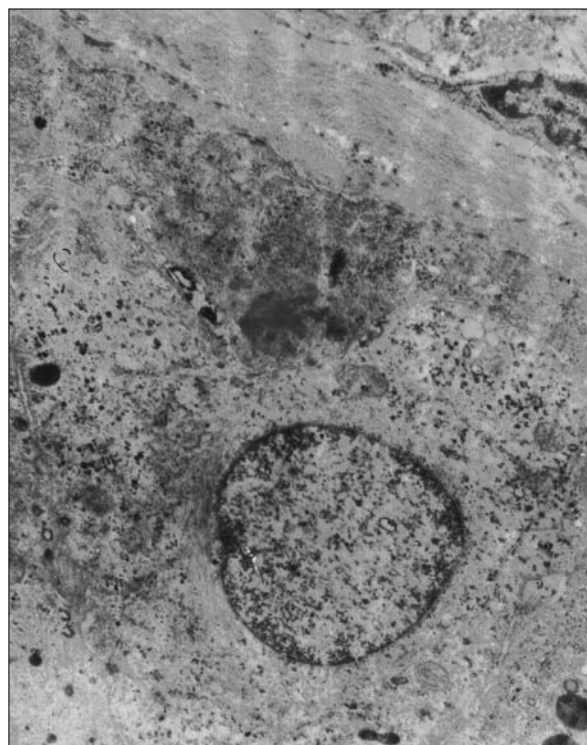


Рис. 2. ЕСЛ-клітина з ознаками секреторного виснаження. Електронна мікрофотограма. Зб. 10000 \times .

слабко, пластинчастий комплекс розширений. Ядро клітин мало овальну або круглясту форму з малою кількістю заглибин, іноді виявлялося відшарування зовнішнього листка каріолеми. Характерні для даного типу ендокриноцитів секреторні гранули розміщувалися дифузно; переважали гранули везикулярного типу з твердою за щільністю серцевиною, розміщеною ексцентрично (рис. 1).

При дослідженні фрагментів СОШ пограничної зони хворих на НРШ з віддаленими метастазами виявлена принципово інша ультраструктурна картина: в цитоплазмі ЕЕС- та ЕСЛ-клітин спостерігалось значне зменшення кількості секреторних гранул, які локалізувалися субнуклеарно; переважали дрібні круглястої форми гранули, обмежені чіткою мембраною, іноді гранули гантелеподібної форми з невеликою електронною щільністю. В цитоплазмі виявлялися пошкодження у вигляді вакуолізації цитоплазми за рахунок розширення елементів ЕПС; набухання мітохондрій та деструкції їх крист (рис. 2). Подібна тенденція спостерігалась і при наростанні анаплазії НРШ.

У пограничній зоні серед D-клітин зі збереженою субмікроскопічною організацією або

незначно вираженою дистрофією траплялися клітини з ультраструктурними змінами: в цитоплазмі велика кількість рибосом та полісом, серед більшості мітохондрій середніх розмірів та звичайної будови виявлялися органели з набуханням матриксу та деструкцією крист; гіперплазований пластинчастий комплекс складався з великої кількості цистерн, вакуолей та везикул; у цитоплазмі окремих апудоцитів виявлялися ліпофусцинові гранули малих розмірів. У базальних відділах цитоплазми локалізувалися характерні для D-клітин секреторні гранули різного розміру та електронної щільності з дрібнозернистим осміофільним матриксом. Спостерігалися окремі некротизовані D-клітини, серед залишків цитоплазми яких виявлялися відносно збережені секреторні гранули, що мали різні розміри, дрібнозернистий матрикс.

У D-клітинах пограничної зони СОШ хворих з пізніми формами НРШ встановлено підвищення секреторної активності: в цитоплазмі значна кількість секреторних гранул різної електронної щільності з дрібнозернистим осміофільним матриксом. Крім ЕК з дистрофічними змінами та ознаками підвищення секреторної активності (секреторного виснаження), в погра-

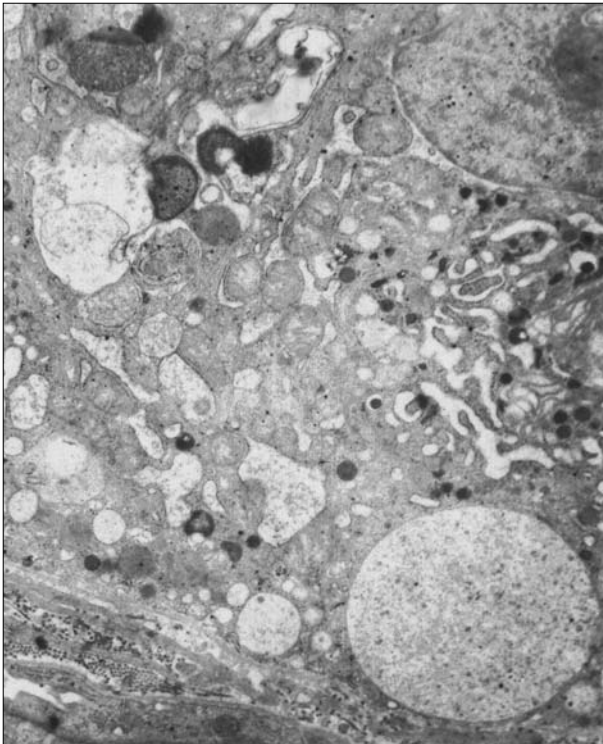


Рис. 3. Апудоцит з ознаками ендокриноклітинної дисплазії та вакуолізації цитоплазми. Електронна мікрофотограма. Зб. 10000 \times .

ничній зоні виявлені апудоцити з явищами ендокриноклітинної дисплазії (рис. 3): ядра клітин мали нерівні контури, хроматин локалізувався переважно поблизу нуклеолеми, ядерця звичайної будови; спостерігалися мітохондрії, розміри та форма яких гетерогенні; цитоплазма містила значну кількість рибосом, полісом; окремі цистерни ГЕС вакуолізовані.

Ендокринні гранули містяться в усіх відділах цитоплазми, їхні розміри та форма поліморфні, мембрана – чітка, переважають гранули середньої електронної щільності. Зважаючи на останню обставину (ультраструктурну поліморфність та атипову локалізацію секреторних гранул), немає можливості ідентифікувати тип ендокриноцитів.

У зоні пухлинного росту серед апудоцитів з ознаками підвищеної секреторної активності (секреторного виснаження у випадках запущених форм НРШ) та дистрофічними змінами виявлені ЕК з ознаками клітинної атипії. Пухлинні клітини розміщені серед епітеліоцитів залоз, іноді формують невеликі солідні комплекси. Апудоцити контактують між собою та сусідніми атиповими епітеліоцитами за допомогою пальцеподібних цитоплазматичних виростів, десмо-

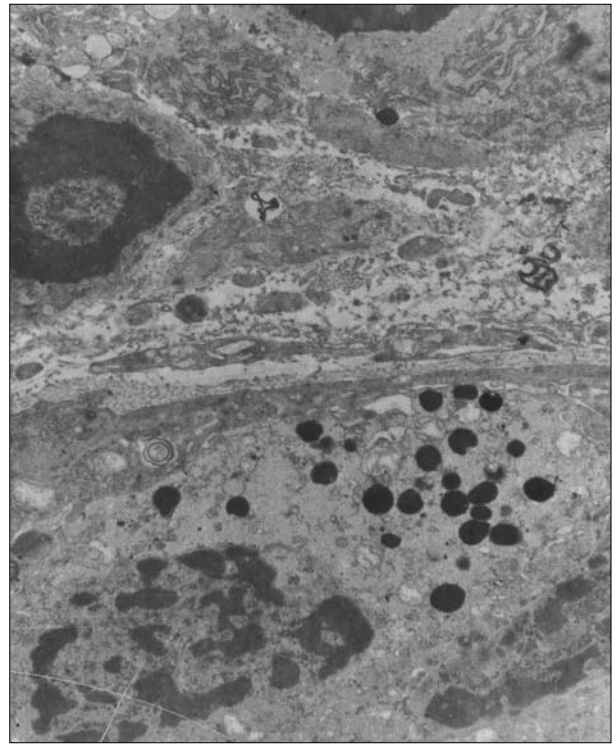


Рис. 4. Некроз ендокриноцита та епітеліальної клітини. Електронна мікрофотограма. Зб. 10000 \times .

сом. Окремі клітини формують довгі цитоплазматичні вирости, що проникали в прилеглу строму пухлини. Плазматичні мембрани в базальних відділах клітин утворювали гемідесмосоми, в апікальній частині – множинні мікрорсинки.

Кількість та співвідношення органел в атипових клітинах варіабельні. Ядро клітин переважно зберігало круглясту форму, іноді набувало полігональної форми; хроматин локалізувався в периферійних відділах. В окремих ядрах спостерігалися дрібні внутрішньоклітинні включення. Пластинчастий комплекс розміщувався в периферійних відділах цитоплазми, представлений розширеними цистернами, окремими вакуолями та множинними міхурцями. Мітохондрії численні, поліморфні; видовжені мітохондрії локалізувалися в перинуклеарній та базальній ділянках, дрібні круглясті – розміщувалися дифузно. ГЕС добре розвинена, виявлено поодинокі профілі гладкого ретикулуму. Цитоплазма окремих ЕК містила поодинокі ліпідні краплі, ліпофусцинові тільця, аутофагосоми, мікрофіламенти, гранули глікогену. Ендокринні гранули розташовані в усіх відділах клітини, конденсуючись переважно в апікальних та базальних

зонах цитоплазми. За формою та розмірами секреторні гранули поліморфні: дрібні круглясті гранули з електроннощільним матриксом, обмежені чіткою мембраною; гантелеподібні гранули середніх розмірів та гранули великих розмірів неправильної форми, з невеликою електронною щільністю та широкою периферичною зоною. У пухлинній паренхімі виявлялися ендокриноцити, цитоплазма яких складалася з вогнищ набряку, не містила органел; лише окремі секреторні гранули мали збережену структуру, а лімітуюча поверхня мала множинні фокуси деструкції, внаслідок чого межі між цими клі-

тинами та сусідніми епітеліоцитами чітко не візуалізувалися (рис. 4).

Висновок. Злоякісні епітеліальні неендокринні пухлини шлунка супроводжуються підвищенням морфофункціональної активності клітин APUD-системи слизової оболонки.

Перспективним видається проведення комплексного патоморфологічного дослідження стану клітин APUD-системи слизової оболонки шлунка при раках шлунка для встановлення вірогідного кореляційного зв'язку між функціональною активністю ендокринних клітин та наявністю пухлинної патології.

Література

1. Попович Ю.Л. Ультраструктура APUD-клітин червоподібного відростка при апендициті // Гал. лік. вісник. – 1998. – № 3. – С. 69-71.
2. Melisari M., Giordano G., Saragoni L., Bordi C. Comparative study of endocrine differentiation in early and advanced stomach carcinoma // Pathologia. – 1997. – V. 89, № 2. – P. 194-197.
3. Деріжанова И.С., Салин А.Х. Изменения эндокринного аппарата слизистой оболочки желудка при формах рака различного генеза // Арх. патол. – 1997. – Вып. 4. – С. 25-28.
4. Кветной И.М., Южаков В.В. Окрашивание ткани эндокринных желез и элементов АПУД-системы // Микроскоп. техника: Рук. / Под ред. Д.С.Саркисова, Ю.Л.Перова. – М.: Медицина, 1996. – С. 375-419.

УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА APUD-СИСТЕМЫ ЖЕЛУДКА ПРИ НЕЭНДОКРИННЫХ РАКАХ ЖЕЛУДКА

Резюме. Проведено електронномікроскопічне дослідження ендокринних кліток слизової оболонки желудка. Установлено підвищення морфофункціональної активності ендокринних кліток слизової оболонки при раках желудка.

Ключевые слова: ендокринні клітки, желудок, неендокринний рак.

ULTRASTRUCTURAL CHARACTERISTIC OF THE APUD-SYSTEM OF THE GASTRIC MUCOSA IN NONENDOCRINE GASTRIC CANCER

Abstract. An electron-microscopic investigation of the endocrine cells of the gastric mucosa has been performed. An increase of the morphofunctional activity of the endocrine cells of the gastric mucosa in gastric cancer has been established.

Key words: endocrine cells, stomach, nonendocrine cancer.

Ukrainian State Pathanatomical Centre (Khmel'nyts'kyi),
Institute of Oncology of Ukraine's AMS (Kyiv)

Надійшла 19.10.2007 р.
Рецензент – проф. І.С.Давиденко (Чернівці)