

О.П. Лукашова, В.С. Сухін,
О.А. Міхановський,
І.М. Кругова, І.М. Тесленко

ДУ Інститут медичної
радіології ім. С.П. Григор'єва
АМН України, Харків

Особенности ультраструктуры плоскоклеточного рака шейки матки после застосування різних схем передопераційної хемопроменевої терапії

Peculiarities of squamous cell cervical cancer ultrastructure after different protocols of pre-operative chemoradiation therapy

Цель работы: Анализ эффективности предоперационной противоопухолевой химиорadiотерапии больных раком шейки матки (РШМ) Ib–IIa стадий по показателям изменения ультраструктуры клеток опухоли в зависимости от методики лечения.

Материалы и методы: С помощью стандартных методов электронной микроскопии исследованы опухоли 38 больных РШМ T1b–2aN0–1M0 стадии, 17 из которых проводили химиорadiотерапию: дистанционное облучение на аппарате РОКУС-АМ и внутрисполостное — на аппарате АГАТ-В в суммарных дозах 20, 30 и 40 Гр классического фракционирования и введение фторпиримидинов (ФП) в дозе 500 мг: фторафур — 3 раза в сутки, кселода — 2 раза в сутки в течение всего курса облучения. Только лучевую терапию в СОД 20, 30 и 40 Гр получила 21 пациентка. Гистологически во всех случаях верифицирован плоскоклеточный РШМ разной степени дифференциации.

Результаты: Установлено, что после лучевого и химиолучевого лечения во всех группах выявляются большие, в опухоли которых сохраняются жизнеспособные клетки. Количество таких случаев снижается с ростом дозы радиации. После облучения в СОД 30 и 40 Гр среди выживших опухолевых клеток (ОК) обнаруживаются преимущественно низкодифференцированные формы, основными функциями которых является рост и деление, что может быть неблагоприятным признаком для прогноза терапии. После химиорadiотерапии среди жизнеспособных ОК преобладают клетки с достаточно развитыми специфическими функциями, о чем свидетельствует их тонкое строение, а также ОК с плеоморфными ядрами, что может быть следствием взаимодействия ФП с ДНК ядра. Установлено также, что при действии радиации в СОД 20 Гр и введении ФП неповрежденные клетки обнаруживаются во всех исследованных опухолях в отличие от только облучения в этой дозе. Последующее увеличение доз радиации и ФП снижает количество случаев с жизнеспособными ОК. Это может свидетельствовать, что наиболее эффективными схемами лечения является химиолучевая терапия с использованием доз радиации не ниже 30 Гр.

Выводы: После лучевого и химиолучевого лечения во всех группах выявляются случаи сохранения опухолевых неповрежденных жизнеспособных клеток. После применения химиолучевой терапии в СОД 20 Гр в опухолях всех больных обнаруживаются жизнеспособные ОК, что не позволяет рекомендовать подобную схему для использования. При действии одного только радиационного фактора в высоких дозах (30 и 40 Гр) среди неповрежденных ОК выявляются преимущественно низкодифференцированные клетки, а при химиолучевом лечении в популяции жизнеспособных ОК — дифференцированные формы и клетки с плеоморфными ядрами.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак шейки матки, химиорadiотерапия, ультраструктура опухолевых клеток.

Мета роботи: Аналіз ефективності передопераційної протипухлинної хеморadiотерапії хворих на рак шийки матки (РШМ) Ib–IIa стадій за показниками змін ультраструктури клітин пухлини залежно від методики лікування.

Матеріали і методи: За допомогою стандартних методів електронної микроскопії досліджено пухлини 38 хворих на РШМ T1b–2aN0–1M0 стадії, 17 з яких проводили хеморadiотерапію: дистанційне опромінення на апараті РОКУС-АМ та внутріпорожнинне — на АГАТ-В у сумарних дозах 20, 30 та 40 Гр класичного фракціонування та введення фторпиримідинів (ФП) у дозі 500 мг: фторафур — 3 рази на добу, кселода — 2 рази на добу протягом всього курсу опромінення у СОД 20, 30 та 40 Гр. Тільки променевої терапії у СОД 20, 30 та 40 Гр отримувала 21 пацієнтка. Гістологічно в усіх випадках верифіковано плоскоклеточний РШМ різного ступеня диференціації.

Objective: To analyze the efficacy of pre-operative antitumor chemoradiation therapy in patients with stage Ib–IIa cervical cancer (CC) based on the changes in the tumor cells ultrastructure depending on the methods of treatment.

Material and Methods: Standard methods of electron microscopy were used to investigate the tumors of 38 patients with T1b–2aN0–1M0 CC, of them 17 were administered chemoradiation therapy (distance irradiation using POKUS-AM unit and intracavitary irradiation using AGAT-B unit at a total dose of 20, 30 and 40 Gy with traditional fractionation and fluoropyrimidine administration at a dose of 500 mg: Ftorafur – tid, Xeloda bid during the whole course of irradiation). Radiation therapy alone at TFD of 20, 30 and 40 Gy was administered to 21 patients. Histology verified squamous cell carcinoma of different differentiation in all cases.

Results: The patients with vital cells in the tumors were revealed in all groups after radiation and chemoradiation therapy. The number of these cases decreased with the increase of the dose. After the exposure to 30 and 40 Gy, chiefly poorly differentiated forms were revealed among the survived tumor cells (TC). Their main function was growth and division, which could be an unfavorable sign of the treatment prognosis. After chemoradiation therapy, cells with sufficiently developed specific functions prevailed among TC, suggested by their fine structure as well as TC with pleomorphic nuclei, which could result from interaction of the medication with the nucleus DNA. It was established that intact cells were revealed in all investigated tumors after irradiation at TFD of 20 Gy and drug administration in contrast to the cells, which were only irradiated at this dose. Increase of the dose of irradiation and drug reduced the number of cases with vital TC. This can suggest that chemoradiation therapy with the dose > 30 Gy is most effective.

Conclusion: The cases of intact vital cells are revealed in all groups following radiation and chemoradiation therapy. After radiation therapy at TFD of 20 Gy vital TC are revealed in all patients, which does not allow to recommend this treatment protocol.

Intact chiefly poorly differentiated cells are revealed after irradiation at high doses (30 and 40 Gy), while differentiated cells and those with pleomorphic nuclei are revealed at chemoradiation therapy in the population of TC.

Key words: squamous cell cervical cancer, radiochemotherapy, tumor cell ultrastructure.

Результати: Встановлено, що після променевого та хемопроменевого лікування в усіх групах виявляються хворі, в пухлинах яких зберігаються життєздатні клітини. Кількість таких випадків знижується з ростом дози радіації. Після опромінення у СОД 30 та 40 Гр серед збережених пухлинних клітин (ПК) виявляються переважно низькодиференційовані форми, основними функціями яких є ріст та поділ, що може бути несприятливою ознакою для прогнозу терапії. Після хеморадіотерапії серед життєздатних ПК переважають клітини з досить розвиненими специфічними функціями, про що свідчить їх тонка будова, а також ПК із плейоморфними ядрами, що може бути наслідком взаємодії ФП з ДНК ядра. Виявлено також, що при дії радіації у СОД 20 Гр і введенні ФП неушкоджені клітини виявляються в усіх досліджених пухлинах, на відміну від тільки опромінених у цій дозі. Подальше збільшення доз радіації та ФП зменшує кількість випадків із життєздатними ПК. Це може свідчити, що найефективнішими схемами лікування є хемопроменева терапія з дозами радіації не нижче 30 Гр.

Висновки: Після променевої та хемопроменевої терапії в усіх групах виявляються випадки збереження неушкоджених життєздатних клітин. Після застосування хемопроменевої терапії із СОД 20 Гр у пухлинах усіх хворих виявляються життєздатні ПК, що не дозволяє рекомендувати подібну схему для використання. При дії самого тільки радіаційного чинника у високих дозах (30 та 40 Гр) серед неушкоджених ПК виявляються переважно низькодиференційовані клітини, а при хемопроменевому лікуванні у популяції життєздатних ПК — диференційовані форми та клітини з плейоморфними ядрами.

Ключові слова: плоскоклітинний рак шийки матки, хеморадіотерапія, ультраструктура пухлинних клітин.

Проблема раку шийки матки (РШМ) — одна з найскладніших у онкогінекології. В даний час вона продовжує займати друге місце в світі серед усіх злякисних новоутворів органів жіночої статеві сфери [1], та третє місце — серед онкологічних захворювань у жінок [2, 3], п'яте — серед усіх онкологічних захворювань, та друге — за смертністю жінок віком до 45 років від раку [4].

Останнім часом досягнуто значного успіху в застосуванні хемо-, променевої, гормоно-, біо- та імунотерапії при різних варіантах комбінованого або комплексного лікування [5], але ж неухильне зростання захворюваності на РШМ серед жінок молодого віку, а також незадовільні результати терапії, диктують необхідність розробки нових та вдосконалення вже існуючих методів і методик поєднаної променевої терапії шляхом оптимізації разових і сумарних доз опромінення, об'єму опромінюваних тканин, режимів фракціонування й використання радіомодифікуючих засобів (препаратів платини, фторпіримідинів, гідреа та ін.) [6–8].

Вивчення факторів, які містять інформацію про здатність пухлини реагувати на терапевтичні впливи, є важливим етапом у виборі індивідуальної тактики лікування [9].

Метою даної роботи став аналіз ефективності передопераційної протипухлинної хеморадіотерапії хворих на РШМ Іb–Іа стадій за показниками змін ультраструктури клітин пухлини залежно від методики лікування.

Методика дослідження

Було досліджено пухлини 38 пацієнток, хворих на РШМ Т1b–2aN0-1 M0 стадії. Гістологічно в усіх випадках верифіковано плоскоклітинний рак (ПКР) шийки матки різного ступеня диференціації. Радіотерапію про-

водили із застосуванням дистанційного опромінення на апараті РОКУС-АМ та внутріпорожнинного — на апараті АГАТ-В у сумарних дозах 20, 30 та 40 Гр класичного фракціонування. При хемопроменевій терапії фторпіримідину (ФП) у дозі 500 мг вводили: фторафур — 3 рази на добу, кселоду — 2 рази на добу протягом всього курсу опромінення у СОД 20, 30 та 40 Гр. Хворих було розподілено на 6 груп відповідно до схеми радіо- або хеморадіотерапії:

Радіотерапія:

1. СОД 20 Гр — 7 осіб;
2. СОД 30 Гр — 6 осіб;
3. СОД 40 Гр — 4 особи.

Хеморадіотерапія:

1. СОД 20 Гр + ФП — 8 осіб;
2. СОД 30 Гр + ФП — 7 осіб;
3. СОД 40 Гр + ФП — 6 осіб.

За контроль правила група хворих на РШМ до лікування (28 осіб).

Для вивчення впливу різних схем терапії на пухлини шийки матки застосовували матеріал, одержаний при біопсії шийки матки до лікування та після закінчення передопераційної радіо- або хеморадіотерапії, який обробляли за допомогою стандартних методів підготовки зразків тканин для електронної мікроскопії [10]. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікротомі УМТП-4 Сумського ВО «Електрон» (Україна), контрастували у насиченому розчині ураніацетату та цитраті свинцю за Рейнольдсом і аналізували в електронному мікроскопі EM-125 того ж ВО.

Результати проведених досліджень обробляли за непараметричним критерієм «Метод максимально правдоподібної оцінки степені достовірності различия между результатами наблюдения» для малої кількості спостережень [11].

Результати та їх обговорення

Електронномікроскопічні дослідження пухлин РШМ до лікування показали, що клітини низькодиференційованого ПКР мають переважно світлі ядра з деконденсованим хроматином та чіткими ядерцями (рис. 1). У цитоплазмі основним компонентом є вільні рибосоми та полісоми, але в окремих клітинах спостерігається досить розвинена гранулярна ендоплазматична сітка (гЕПС) та значна кількість мітохондрій. Характерні для плоскоклітинного раку поодинокі фібрили. У пухлинах деяких хворих

хроматин у ядрі збирається невеликими грудками, а форма ядра може змінюватися від випадку до випадку від округлої з правильним контуром до різко зміненої з глибокими бухтоподібними вдавленнями. Трапляються також темні функціонально неактивні пухлинні клітини (ПК), які мають пікнотичне ядро із покращеним контуром та конденсованим хроматином, а у цитоплазмі розташовуються вакуолізовані органи: мітохондрії та профілі гЕПС. Виявляються ПК у стані мітотичного поділу.

Для плоскоклітинного РШМ без зроговіння найхарактерніша наявність тонофібрил, переважно розташованих пучками у цитоплазмі навколо ядра (рис. 2). Ядра в пухлинних клітинах здебільшого невеликі, овальні, зрідка з хвилястим контуром, або бухтоподібними вдавленнями, що містять чіткі ядерця. Крім тонофібрил у цитоплазмі розміщуються окремі округлі мітохондрії, лізосоми, короткі профілі гЕПС, вільні рибосоми та полісоми. У деяких випадках між клітинами утворюються досить великі проміжки і вони утримуються одна біля одної завдяки коротким десмосомам. Виявляються також темні функціонально неактивні форми, низькодиференційовані ПК, клітини у стані мітотичного поділу.

У досліджених випадках РШМ із зроговінням ПК переважно мають ультраструктуру, подібну до тієї, що спостерігається при ПКР без зроговіння, і відзначаються дещо більшою кількістю пучків тонофібрил у цитоплазмі (рис. 3).

Після опромінення у сумарній дозі 20 Гр у 5 із 7 хворих у пухлинах зберігаються неушкоджені ракові клітини, які, очевидно, є життєздатними, оскільки за своєю ультраструктурою подібні до інтактних ПК. Серед них виявляються як диференційовані, так і низькодиференційовані форми. Досить помітною є мітотична активність. Поряд з цим зростає кількість клітин з різними ознаками патоморфозу. Так, це вакуолізовані ПК з темними ядрами (рис. 4), клітини у стані апоптозу, ПК з осередковим просвітленням цитоплазматичного матриксу. З'являються також клітини з великою кількістю лізосом у цитоплазмі або дрібними гранулами неясного походження.

Процеси ураження супроводжуються проникненням у пухлинну тканину міжепітеліаль-

них лейкоцитів. Поряд з пухлинними клітинами часто розташовуються поля лімфоцитів та плазматичних клітин, трапляються нейтрофільні лейкоцити та макрофаги.

В окремих випадках усі ПК мають ознаки пошкодження. Виявляються клітини у стані апоптозу, темні форми з пікнотичним ядром та вакуолізованою цитоплазмою, у деяких пухлинах у міжклітинні проміжки проростають колагенові волокна, ізолюючи клітини одну від одної, з'являються великі ліпідні краплини (рис. 5). Проте одна з таких клітин містить фігуру мітозу, що примушує сумніватися, чи дійсно подібні зміни призводять до повної нежиттєздатності ракових клітин.

При накопиченні дози опромінення до 30 Гр у більшості досліджених випадків спостерігається тотальне ураження ПК (4 з 6). Пухлинні клітини або некротично змінені (рис. 6), або мають ознаки нежиттєздатності. Одні з них темні, функціонально неактивні, інші мають просвітлені ядра, деякі відокремлені одне від одного пучками колагенових волокон. Проте в двох пухлинах виявляються неушкоджені ракові клітини. Як правило, вони низькодиференційовані, мають структурно-функціональну будову, подібну до тієї, що спостерігається в інтактних ПК. Тільки в деяких з них у цитоплазмі виявляються групи лізосом, окремі ліпідні краплини, великі фагосоми, що розсмоктуються.

При зростанні СОД до 40 Гр у пухлинах деяких хворих також виявляються життєздатні пухлинні клітини. Як і у попередній серії, це переважно низькодиференційовані форми з помітною мітотичною активністю. Трапляються світлі клітини, часто із ядрами примхливої форми, які містять цитоплазматичні включення. В їх цитоплазмі майже відсутні специфічні для ПКР фібрили, гЕПС досить розвинена, з темним білковим вмістом у окремих порожнинах.

У тих випадках, де відсутні життєздатні ПК, виявляються некротичні клітини, форми з безліччю дрібних вакуолей у цитоплазмі, або з темними спотвореними ядрами та лізосомами, фагосомами, ліпідними краплинами та великими вакуолями (рис. 7). Поряд з ділянками пухлинних клітин часто розташовуються лімфоцити та плазматичні клітини, окремі нейтрофільні лейкоцити.

У групі хворих, яким проводили хемопромене-ву терапію з опроміненням у сумарній дозі 20 Гр, наявність неушкоджених пухлинних клітин спостерігалася в усіх випадках. За своєю структурою вони належать як до низькокодиференційованої, так і до більш диференційованої форми ПКР. Про їх життєздатність свідчить і досить помітна мітотична активність. Характерною особливістю цієї групи є великий відсоток (50 %) ПК із значно спотвореними плейоморфними ядрами, які майже відсутні при дії тільки радіації. У популяції пухлинних клітин спостерігаються також ознаки ураження: наявність некротичних клітин, темних функціонально неактивних форм, ПК, які містять великі вакуолі, заповнені ліпідними краплинами або набряклими мітохондріями, які втрачають кристи.

При опроміненні в сумарній дозі 30 Гр і відповідно більшій дозі фторпіримідинів частка випадків, в яких спостерігаються незмінені пухлинні клітини (4 з 7), вірогідно знижується порівняно з опроміненням у дозі 20 Гр ($p = 0,037$). Пухлинні клітини в досліджених зразках зосереджуються у вигляді гнізд, оточених сполучною тканиною. У кожному з випадків ПК, що збереглися, мають своєрідну структуру. В одній з пухлин вони містять ядра зі звивистим контуром, або плейоморфні, у світлій цитоплазмі виявляються короткі тонкі тонофібрили та дрібні везикули, окремі мітохондрії й ліпідні краплини. Трапляються темні форми, клітини у стані мітозу. В іншій пухлині ПК розташовані полями. Вони переважно низькокодиференційовані, світлі, але присутні й темні функціонально неактивні клітини. ПК ще однієї хворої мають світлі ядра з деконденсованим хроматином, довгі пучки тонофібрил, мітохондрії з чіткими кристами (рис. 8).

У тих пацієнток, пухлини яких не мають життєздатних клітин, спостерігаються або зруйновані ПК, або клітини з широкими ділянками просвітлення цитоплазми, дезорганізацією органел та проростанням колагенових волокон між клітинами.

Паралельне збільшення доз як опромінення (до 40 Гр), так і фторпіримідинів, призводить до помітнішого ураження пухлинних клітин. Так, неушкоджені клітини виявляються лише в од-

ному з 6 випадків. У цій пухлині трапляються як низькокодиференційовані ПК з невеликою кількістю кератогіалінових фібрил у цитоплазмі і світлими ядрами, які містять чіткі ядрця та цитоплазматичні включення, так і більш диференційовані форми з плейоморфними ядрами та пучками тонофібрил у цитоплазмі (рис. 9).

Нежиттєздатним пухлинним клітинам у кожному з решти випадків притаманний свій власний характерний вигляд. Так, в одному з них спостерігаються переважно темні функціонально неактивні форми, в іншому — пухлинні клітини проростають тонкими волокнами (рис. 10), серед яких затиснуті окремі органели, в інших виявляються лише ділянки некрозу.

Таким чином, проведений електронномікроскопічний аналіз ультраструктури клітин встановив, що після променевої та хемопроменевої терапії у пухлинах практично в усіх групах хворих на РШМ спостерігаються випадки, в яких виявляються неушкоджені життєздатні клітини. Проте кількість таких випадків знижується зі збільшенням дози радіації.

Характерним для ультраструктурної організації ПК, що зберігають свою життєздатність після опромінення без застосування хемопрепаратів у СОД 30 та 40 Гр, є те, що виявляються переважно низькокодиференційовані клітини, основні функції яких — ріст та поділ, що може бути несприятливою ознакою для прогнозу терапії.

Після хемопроменевої терапії неушкоджені ПК відзначаються дещо більшим поліморфізмом, ніж при дії самої радіації. Серед них переважають клітини з досить розвиненими специфічними функціями, про що свідчить їх тонка будова і які мають менші потенції до поділу. Спостерігаються також ПК із значно спотвореними плейоморфними ядрами, що, можливо, є наслідком взаємодії ФП з ДНК ядра. Відомо, що похідні піримідинів включаються до складу нуклеїнових кислот [12]. Поряд з пригніченням синтезу ДНК це, очевидно, може викликати мутації, зокрема зміну форми ядра.

Сумісне застосування опромінення та фторпіримідинів має також деякі інші особливості. Так, при дії радіації у дозі 20 Гр і введенні хемопрепарату неушкоджені клітини виявляють в усіх досліджених пухлинах на відміну від тільки

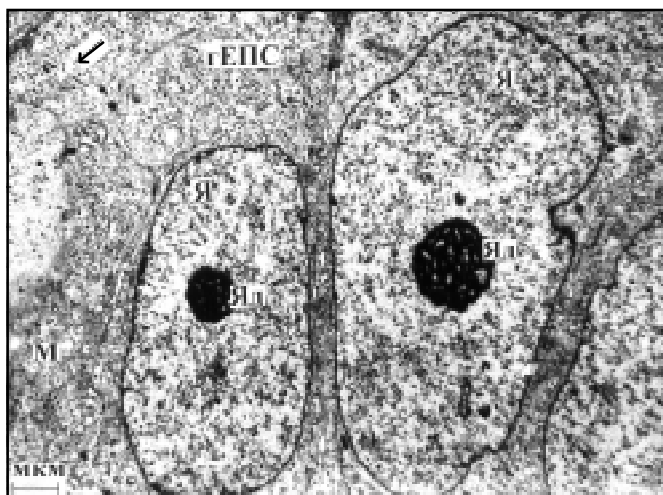


Рис. 1. Пухлинна клітина низькодиференційованого плоскоклітинного раку шийки матки із ядром, яке містить деконденсований хроматин, чіткі ядерця, а основним компонентом цитоплазми є рибосоми та полісоми. Я — ядро, Яп — ядерце, М — мітохондрія, гЕПС — гранулярна ендоплазматична сітка, → — тонофібрили

Fig. 1. The tumor cell of poorly differentiated squamous cell cervical cancer with the nucleus containing decondensed chromatin and distinct nucleoli. Main components of the cytoplasm are ribosomes and polysomes. Я — nucleus, Яп — nucleolus, М — mitochondrion, гЕПС — granular endoplasmic reticulum, → — tonofibrils

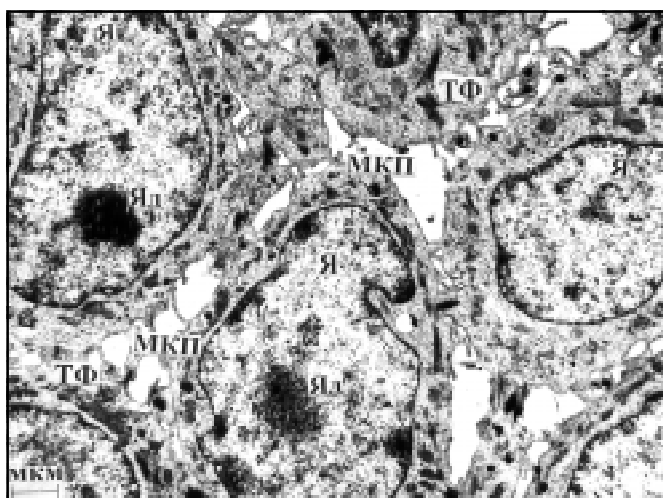


Рис. 2. Група ПК плоскоклітинного РШМ без зроговіння з пучками тонофібрил, що кільцем оточують ядро, розширені міжклітинні проміжки. ТФ — тонофібрили, МКП — міжклітинні проміжки

Fig. 2. A group of TC of squamous cell cervical cancer without keratinization with bundles of tonofibrils surrounding the nucleus, dilated intercellular spaces. ТФ — tonofibrils, МКП — intercellular spaces

опромінення у цій дозі. Можливо, фторпіримідини зв'язуються з тими ділянками ДНК, які є найуразливішими до опромінення, тим самим блокуючи їх. Подальше збільшення доз радіації та препарату скасовує цей ефект, кількість випадків із життєздатними ПК прогресивно знижується з ростом доз опромінення та препарату. Такий факт може свідчити, що найефек-

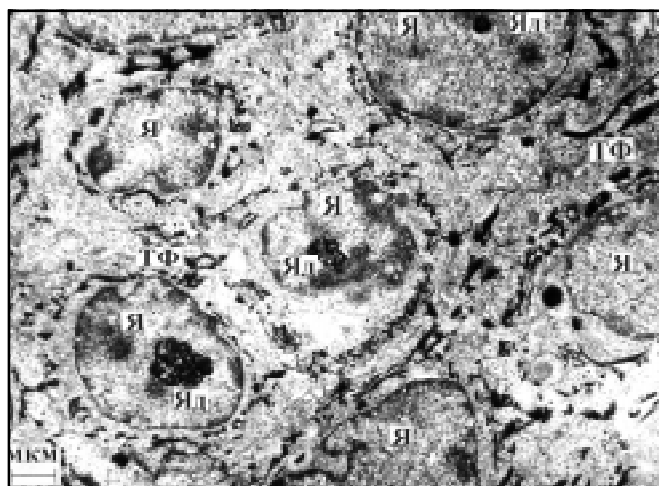


Рис. 3. Група ПК плоскоклітинного РШМ із зроговінням

Fig. 3. A group of TC of squamous cell cervical cancer with keratinization

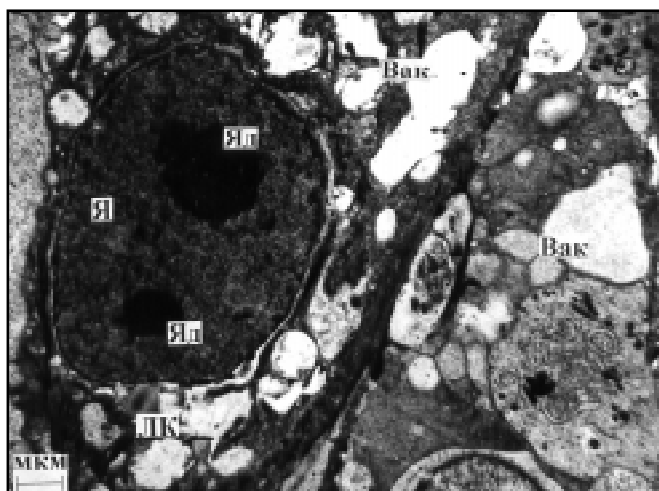


Рис. 4. Темна функціонально неактивна ПК з темним ядром та вакуолізованою цитоплазмою після опромінення у СОД 20 Гр. ЛК — ліпідна краплина, Вак — вакуоль

Fig. 4. A dark functionally inactive TC with a dark nucleus and vacuolized cytoplasm after irradiation at TFD of 20 Gy. ЛК — lipid drop, ВАК — vacuole

тивнішими схемами лікування є хемопроменева терапія з дозами радіації не нижче 30 Гр та фторпіримідинами.

Висновки

1. Після променевої та хемопроменевої терапії в усіх групах виявляються випадки збереження пухлинних неушкоджених життєздатних клітин.

2. Після застосування хемопроменевої терапії із СОД 20 Гр у пухлинах усіх хворих виявляються життєздатні ПК, що не дозволяє рекомендувати подібну схему для використання.

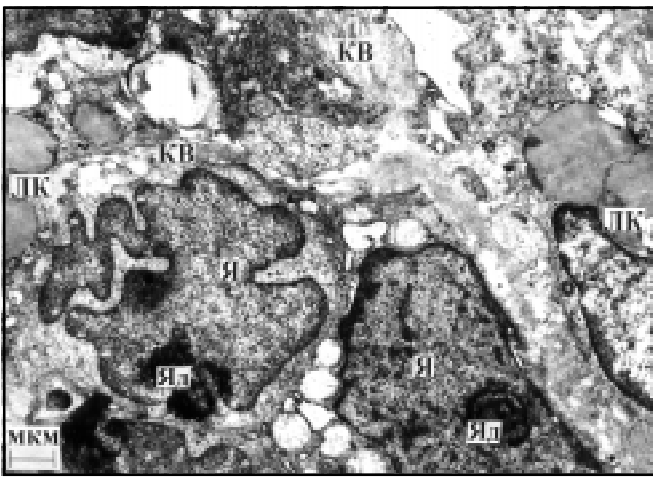


Рис. 5. Великі ліпідні краплини у цитоплазмі ПК, колагенові волокна у міжклітинному просторі після опромінення у СОД 20 Гр. КВ — колагенові волокна

Fig. 5. Large lipid drops in the cytoplasm of TC, collagen fibers in the intercellular spaces after irradiation at TFD of 20 Gy. KB — collagen fibers

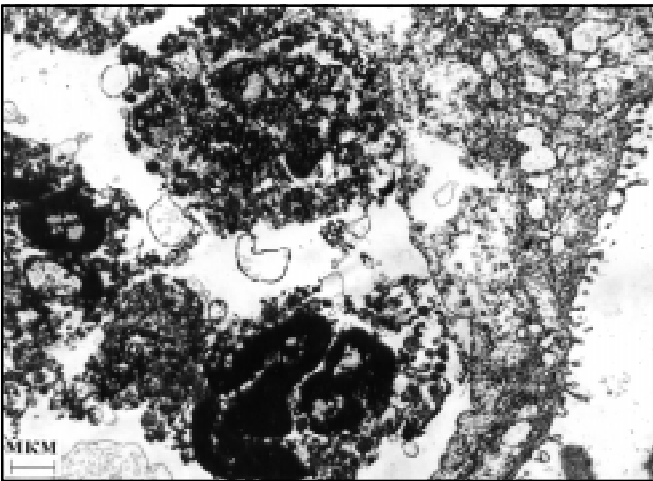


Рис. 6. Некротичні ПК після опромінення у СОД 30 Гр

Fig. 6. Necrotic TC after irradiation at TFD of 30 Gy

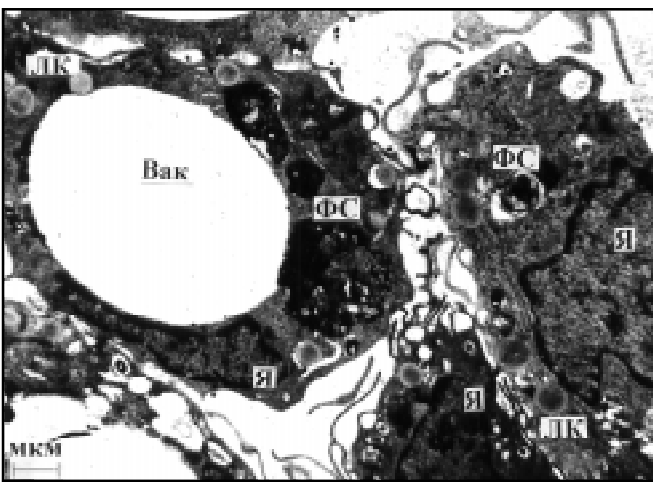


Рис. 7. Темні функціонально неактивні ПК з великими вакуолями та фагосомами у цитоплазмі після опромінення у СОД 40 Гр, ФС — фагосоми

Fig. 7. Dark functionally inactive TC with large vacuoles and phagosomes in the cytoplasm after irradiation at TFD of 40 Gy, ФС — phagosomes

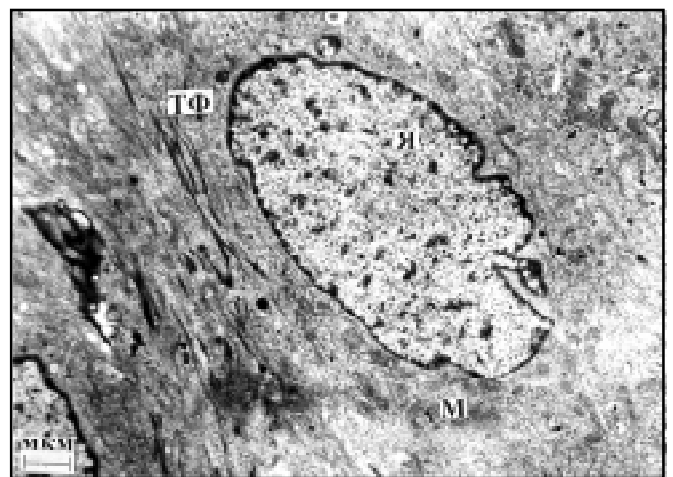


Рис. 8. Світла ПК з довгими пучками тонофібрил у цитоплазмі після опромінення у СОД 30 Гр та введення ФП

Fig. 8. Light TC with long bundles of tonofibrils in the cytoplasm after irradiation at TFD dose of 30 Gy and RP administration

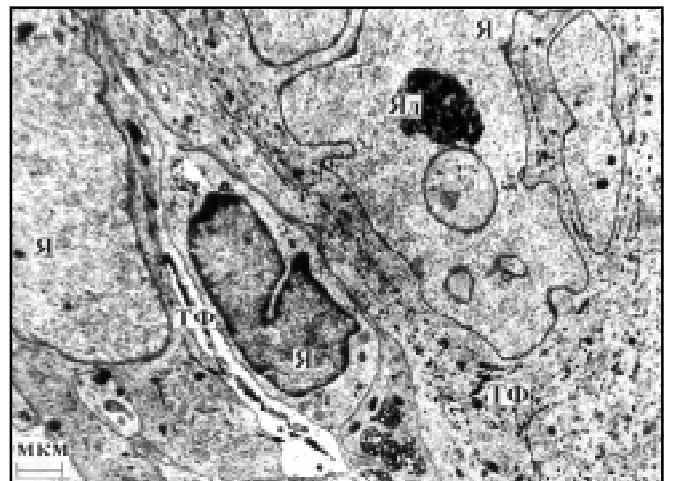


Рис. 9. Пухлинна клітина з плейоморфним ядром та темними пучками тонофібрил у цитоплазмі після опромінення у СОД 40 Гр та введення ФП

Fig. 9. A tumor cell with a pleomorphic nucleus and dark bundles of tonofibrils in the cytoplasm after irradiation at TFD of 40 Gy and RP administration

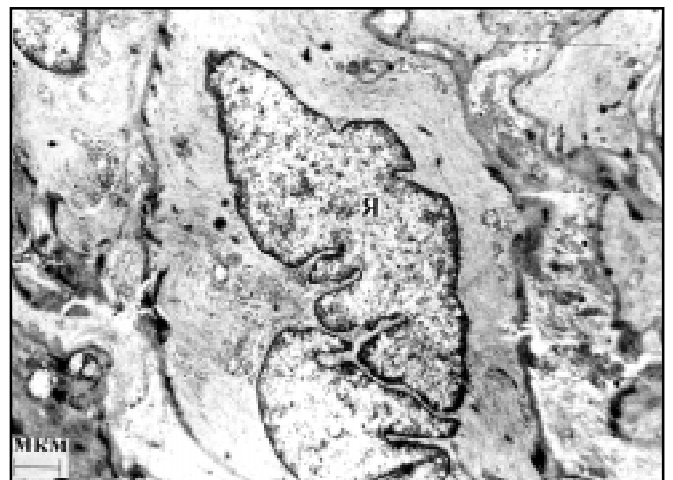


Рис. 10. Пухлинна клітина, цитоплазма якої заповнена тонкими волокнами, після опромінення у СОД 40 Гр та введення ФП

Fig. 10. A tumor cell with the cytoplasm filled with thin fibers after irradiation at TFD of 40 Gy and RP administration

3. При дії самого тільки радіаційного чинника у високих дозах (30 та 40 Гр) серед нешкоджених ПК виявляються переважно низькодиференційовані клітини, а при хемопроменевому лікуванні у популяції життєздатних ПК — диференційовані форми та клітини з плейоморфними ядрами.

Література

1. Сухіна О.М., Міхановський О.А., Сухін В.С., Кругова І.М. // *Промен. діагност., промен. тер.* — 2006. — № 2. — С. 71–74.
2. Greenlee R.T., Hill-Harmon M.B., Murray T. et al. // *CA. Cancer J. Clin.* — 2001. — Vol. 51, № 1. — P. 15–36.
3. Landoni F., Parma G., Peiretti M. et al. // *Gyn. Oncol.* — 2007. — Vol. 107. — P. 125–126.
4. Bellone S., Frera G., Landolfi G. et al. // *Gyn. Oncol.* — 2007. — Vol. 106. — P. 513–520.
5. Воробійова Л.І. // *Здор. женщ.* — 2005. — № 2, ч. 2. — С. 8–11.
6. Винокуров В.Л. // *Вопр. онкол.* — 2003. — Т. 49, № 5. — С. 656–663.
7. Іванкова В.С., Курило Г.О., Шевченко Г.М. та ін. // *УРЖ.* — 2005. — Т. XIII, вип. 3. — С. 304–307.
8. Семікоз Н.Г., Думанський Ю.В., Купріяно Н.В. та ін. // *Там же.* — С. 381–382.
9. Іванкова В.С., Храновська Н.М. та ін. // *Здор. женщ.* — 2008. — № 3, ч. 2. — С. 21.
10. Harris J.R. *Electron Microscopy in Biology. A Practical Approach* / Ed. by J.R. Harris // Oxford University Press. — New-York, 1991. — 308 p.
11. Сусликов В.И. Максимально правдоподобная оценка достоверности различия между результатами наблюдения, когда ожидаемое количество особей с наличием эффекта или его отсутствием в одной (или нескольких) группе (группах) меньше пяти // Тез. докл. на II Всесоюз. конф. по фармакол. противолуч. препар. (Москва, 20–24 нояб. 1972 г.). — М.: Ин-т биофиз. МЗ СССР, 1972. — С. 38.
12. Олійниченко П.И. Справочник по полихимиотерапии опухолей / П.И. Олійниченко, З.П. Булкина, Т.И. Синьборова // К.: *Здоров'я.* — 2000. — 191 с.

Надходження до редакції 26.01.2009.

Прийнято 04.03.2009.

Адреса для листування:

Лукашова Ольга Петрівна,
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна