

## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

О.П. Лукашова,  
О.А. Міхановський,  
О.В. Слободянюк,  
І.М. Тесленко,  
Н.М. Щит

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

## Ультраструктура аденокарциноми ендометрія після криопроменевої терапії у сумарних дозах 10, 20 та 30 Гр

Ultrastructure of endometrium adenocarcinoma  
after cryoradiation therapy at total doses  
of 10, 20 and 30 Gy

**Цель работы:** Изучение ультраструктуры клеток аденокарциномы эндометрия после криолучевой терапии в дозах 10, 20 и 30 Гр для морфологической оценки ее эффективности.

**Материалы и методы:** С помощью стандартных методов электронной микроскопии исследованы опухоли 41 больной аденокарциномой эндометрия I–II стадии, после предоперационной криолучевой терапии. Криодеструкцию осуществляли закисью азота при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  по 5 минут в направлении каждого из углов матки на всю длину ее полости. Через сутки после криодеструкции проводили курс ДГТ на аппарате РОКУС-АМ в режиме классического дробного фракционирования по 2 Гр (суммарные очаговые дозы (СОД) 10, 20 и 30 Гр).

**Результаты:** Установлено, что криолучевая терапия приводит к значительному поражению аденокарциномой эндометрия. При этом процент случаев, в которых они полностью отсутствуют, является практически одинаковым в сериях с использованием облучения в СОД 10, 20 и 30 Гр и составляет 62, 58 и 57 % соответственно, что, очевидно, связано с действием криофактора. В остальных случаях сохраняются участки опухолей. В одних из них клетки имеют необратимые повреждения ультраструктуры и не могут выполнять свои основные функции: рост, деление, распространение. После криолучевой терапии наблюдается зависимость от дозы радиации рост доли таких опухолей при достоверно высоком уровне корреляции ( $r = 0,99$ ,  $P = 0,026$ ). В других участках преобладают опухолевые клетки (ОК) с неизменным строением, которые сохраняют свою жизнеспособность. Следует отметить, что среди этих клеток при СОД 20 и 30 Гр выявляются низкодифференцированные формы ОК в состоянии митотического деления, что свидетельствует о наличии клонов радиоустойчивых клеток и является неблагоприятным признаком. Морфологическим критерием эффективности криолучевой терапии может быть суммарный процент случаев с отсутствием опухолей и необратимыми поражениями ОК. Во всех сериях этот показатель достоверно отличается от контрольной группы и составляет 62, 73 и 85 % при СОД 10, 20 и 30 Гр соответственно.

**Выводы:** Установлено, что криолучевая терапия является эффективным методом лечения аденокарциномы эндометрия, при котором в 62–85 % случаев либо не обнаруживаются опухоли, либо клетки в сохраненных участках являются нежизнеспособными. Основой криолучевой терапии является тотальная криодеструкция опухолей, наблюдающаяся примерно в половине случаев во всех исследованных группах. Выявляется корреляционная связь между дозой радиации и процентом опухолей, состоящих из нежизнеспособных клеток в исследованных группах терапии. В участках жизнеспособных клеток обнаруживаются популяции радиорезистентных ОК, на что указывает наличие низкодифференцированных форм и митотически делящихся клеток.

**Ключевые слова:** аденокарцинома эндометрия, криолучевая терапия, ультраструктура опухолевых клеток.

**Objective:** To study the ultrastructure of cells of endometrium adenocarcinoma after cryoradiation therapy at doses of 10, 20 and 30 Gy with the purpose of morphological assessment of its efficacy.

**Material and Methods:** Standard techniques of electronic microscopy were used to investigate the tumors of 41 patients with stage I-II endometrium adenocarcinoma who were performed pre-operative cryoradiation therapy. Cryodestruction was performed using nitrogen oxide at  $-70^{\circ}\text{C}$  for 5 minutes at each uterus angle and the whole length of the cavity. A course of DGT with POKYC-A unit in the mode of traditional small fractions was delivered 24 hours after cryodestruction (2 Gy per each fraction) up to total focal doses of 10, 20 and 30 Gy.

**Results:** It was established that cryoradiation therapy caused considerable lesions in the endometrium adenocarcinoma. The percentage of cases of complete destruction was similar in the series with TFD of 10, 20 and 30 Gy, that is 62, 58 and 57 %, respectively, which evidently was associated with cryofactor effect. In the latter cases tumor areas were present due to incomplete destruction. In some of them the cells had irreversible ultrastructure damages and could not perform their functions (growth, division, proliferation). After cryoradiation therapy, dose-dependent increase in the number of such tumors was observed with a significantly high correlation level ( $r = 0,99$ ,  $P = 0,026$ ). In other areas, tumor cells (TC) with unchanged structure preserving their viability were observed. TFD of 20 and 30 Gy resulted in poorly differentiated forms of TC in the state of mitotic division observed in these cells, which proved the presence of clones of radioresistant cells and was an unfavorable sign. A morphological criterion of cryotherapy efficacy can be a total percentage of cases with absence of tumors with irreversible damages of the TC in their remnants. In all series this parameter significantly differed from the controls and was 62, 73 and 85 % at TFD 10, 20 and 30 Gy, respectively.

**Conclusion:** Our findings show that cryoradiation therapy is an effective method of treatment for endometrium adenocarcinoma, at which 62–85 % of cases the tumors are not revealed or the cells in the intact areas are unviable. Cryoradiation therapy is based on total tumor cryodestruction, observed in almost half of the cases. The dose of irradiation and percentage of the tumors consisting of unviable cells correlate in the investigated groups. In the areas of viable cell, populations of radioresistant TC are observed, which suggest the presence of poorly differentiated forms and cells which divide mitotically.

**Key words:** endometrium adenocarcinoma, cryoradiation therapy, tumor cell ultrastructure.

**Мета роботи:** Вивчення ультраструктури клітин аденокарцином ендометрія після кріопроменевої терапії у дозах 10, 20 та 30 Гр для морфологічної оцінки її ефективності.

**Матеріали та методи:** За допомогою стандартних методів електронної мікроскопії досліджено пухлини 41 хворої на аденокарциному ендометрія I–II стадії, яким проводили передопераційну кріопроменеву терапію. Кріодеструкцію здійснювали закисом азоту при температурі  $-70^{\circ}\text{C}$  по 5 хвилин у напрямку кожного з кутів матки на всю довжину її порожнини. Через добу після кріодеструкції проводили курс ДГТ на апараті РОКУС-А у режимі класичного дрібного фракціонування по 2 Гр до досягнення сумарних осередкових доз (СОД) 10, 20 та 30 Гр.

**Результати:** Встановлено, що кріопроменева терапія приводить до значного ураження аденокарциноми ендометрія. При цьому відсоток випадків, у яких вони повністю знищені, є майже однаковим у серіях із застосуванням опромінення у СОД 10, 20 та 30 Гр і складає 62, 58 та 57 % відповідно, що, очевидно, пов'язано з дією кріофактора. В останніх випадках внаслідок неповної кріодеструкції зберігаються ділянки пухлин. В одних з них клітини мають необоротні пошкодження ультраструктури і не можуть виконувати притаманні їм функції: ріст, поділ, розповсюдження. Після кріопроменевої терапії спостерігається залежне від дози опромінення зростання частки таких пухлин при вірогідно високому рівні кореляції ( $r = 0,99$ ,  $P = 0,026$ ). В інших ділянках переважають пухлинні клітини (ПК) з незмінною будовою, які зберігають свою життєздатність. Слід зазначити, що серед цих клітин при СОД 20 та 30 Гр виявляються низькодиференційовані форми та ПК у стані мітотичного поділу, що свідчить про наявність клонів радіостійких клітин і є несприятливою ознакою. Морфологічним критерієм ефективності кріопроменевої терапії може бути сумарний відсоток випадків з відсутністю пухлин та необоротними ураженнями ПК у їх залишках. В усіх серіях цей показник є достовірно відмінним від контрольної групи і складає 62, 73 та 85 % при СОД 10, 20 та 30 Гр відповідно.

**Висновки:** Встановлено, що кріопроменева терапія є ефективним методом лікування аденокарциноми ендометрія, при якому у 62–85 % випадків або не виявляються пухлини, або клітини у збережених ділянках є нежиттєздатними. Основою кріопроменевої терапії є тотальна кріодеструкція пухлин, яка спостерігається приблизно у половині випадків у всіх досліджених групах. Виявляється кореляційний зв'язок між дозою опромінення і відсотком пухлин, складених нежиттєздатними клітинами, у досліджених групах терапії. У ділянках життєздатних клітин виявляються популяції радіорезистентних ПК, про що свідчить наявність низькодиференційованих форм та клітин, що мітотично діляться.

**Ключові слова:** аденокарцинома ендометрія, кріопроменева терапія, ультраструктура пухлинних клітин.

Рак тіла матки (РТМ) є найбільш поширеним онкогінекологічним захворюванням у світі. Так, в Україні захворюваність на рак ендометрія, за даними Національного канцер-реєстру, у 2010 році становила 28,50 на 100 тис. населення, тоді як цей показник для раку шийки матки та раку яєчників дорівнював 19,83 та 15,80 відповідно [1]. Основним методом лікування хворих з цією патологією є комбінований метод з використанням хірургічного та променевого компонентів, якому піддаються 77–80 % пацієнтів [2]. Але досить часто після проведеної терапії спостерігаються рецидиви та метастази: на вагінальному рубці — 6,4 %, у піхві — 2,7 %, у лімфовузлах — 3,2 %, у черевній порожнині — 4,0 %, у легені — 3,7 % [3, 4]. Їх розвиток найчастіше зумовлений дисемінацією та імплантацією пухлинних клітин (ПК) в ділянці операційного поля, а також лімфо-і гематогенним поширенням під час хірургічного втручання, про що свідчать дані про появу у грудній лімфатичній протоці великої кількості ПК при операції [5]. Слід також враховувати відносну радіорезистентність аденокарцином ендометрія, внаслідок чого після радіотерапії зберігаються ПК, а навіть і одна з них за несприятливих умов може стати джерелом рецидивів та метастазів. Це спонукає до пошуку нових методів, які, з одного боку, будуть сприяти абластиці при хірургічних втручаннях, а з іншого — удосконаленню променевої терапії, що дозволить знизити біологічні потенції ПК до метастазування [6, 7]. Деякі автори [8–10] вважають, що перед-

операційне опромінення є саме таким методом. Як свідчать результати, проведення передопераційної променевої терапії у СОД 20 Гр хоч і покращує абластику хірургічних втручань, але не знижує кількості рецидивів та метастазів. У зв'язку з цим пропонується використання передпроменевої кріодеструкції пухлин, що дозволяє запобігти дисемінації ПК, а також підвищити ефективність променевої терапії за рахунок зменшення об'єму пухлини. При цьому застосування радіації у різних дозах у поєднанні з кріообробкою пухлини допоможе встановити найбільш результативні схеми терапії. Їх ефективність може бути доведена як звичайними методами вивчення виживаності та гістологічного аналізу, так і дослідженнями структурно-функціонального стану ПК, який може свідчити про збереженість або відсутність їх життєздатності після дії цих факторів.

Тому метою даного дослідження стало вивчення ультраструктури клітин аденокарциноми ендометрія після кріопроменевої терапії у дозах 10, 20 та 30 Гр для морфологічної оцінки її ефективності.

## Методика дослідження

Досліджено пухлини 41 хворої на РТМ I–II стадії після передопераційної кріопроменевої терапії із застосуванням різних доз радіації. Гістологічно в усіх випадках було діагностовано аденокарциноми різного ступеня диференціації.

Кріодеструкцію пухлини здійснювали закисом азоту при температурі  $-70^{\circ}\text{C}$ , кріогенним гінекологічним апаратом АКТ-01 з кріозондом без вакуумної ізоляції по 5 хвилин у напрямку кожного з кутів матки на всю довжину її порож-

нини. Через добу після кріодеструкції хворим щодня проводили передопераційний курс дистанційної гамма-терапії (ДГТ) на апараті РОКУС-АМ у режимі класичного дрібного фракціонування по 2 Гр на ділянку малого таза та зони регіонарного метастазування до досягнення сумарних осередкових доз (СОД) 10, 20 та 30 Гр. Хірургічне лікування виконували в об'ємі екстирпації матки з придатками.

Хворих було розподілено на 3 групи:

- 1 — кріопроменева терапія у СОД 10 Гр — 13 хворих;
- 2 — кріопроменева терапія у СОД 20 Гр — 21 хвора;
- 3 — кріопроменева терапія у СОД 30 Гр — 7 хворих.

За контроль правила група хворих на РТМ (до лікування (12 осіб)).

Матеріал для електронномікроскопічного дослідження забирали під час операції та обробляли за стандартними електронномікроскопічними методиками [11]. Кусочки пухлини спочатку витримували у глютаральдегідному фіксаторі за Карновським, потім фіксували в 1% тетраоксиді осмію за Паладе. Після зневоднювання в етанолі зростаючої концентрації та абсолютному ацетоні матеріал заливали у суміш епоксидних смол (епон-аралдит) і полімеризували 36 годин при температурі 56°C. Напівтонкі та ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікротомі УМТП-4 Сумського ВО «Електрон» (Україна). Напівтонкі зрізи забарвлювали метиленовим синім на 1% бурі, а ультратонкі — контрастували в насиченому розчині ураніацетату та цитраті свинцю за Рейнольдсом. Ультраструктуру пухлинної тканини аналізували в електронному мікроскопі EM-125 того ж ВО. Результати обчислювали за непараметричним критерієм «точний метод Фішера» (ТМФ) та проводили кореляційний аналіз за допомогою комп'ютерної програми «Biostat».

## Результати та їх обговорення

Ультраструктура інтактної аденокарциноми ендометрія була детально описана нами у попередній роботі [12].

При гістологічному аналізі та вивченні напівтонких зрізів зразків пухлин хворих на РТМ після кріопроменевої терапії було встановлено, що у кожній з груп виявляються пухлини з різним ступенем пошкодження — від повної загибелі до наявності ділянок, у яких зберігається структура аденокарциноми ендометрія (табл. 1). Так, у групі з комбінованою дією кріофактора та наступного фракційного опромінення у СОД 10 Гр у 8 хворих на місці розташування аденокарцином виявляються лише поля некрозу, часто з клітинним дет-

ритом та численними нейтрофільними лейкоцитами, а пухлинні клітини відсутні.

У досліджених зразках пухлин інших 5 пацієнток після проведеного лікування спостерігаються ділянки збережених ПК, які часто утворюють залозоподібні структури, або розташовуються полями. Ультраструктура більшості з них відповідає такій в інтактних аденокарциномах. Виявляються як недиференційовані, так і диференційовані форми з характерною для них структурою, трапляються ПК з внутріклітинними просвітками, які іноді заповнюють усю цитоплазму. Однак частіше, ніж у інтактних пухлинах, спостерігаються темні функціонально малоактивні або неактивні клітини з пікнотичним ядром та вакуолізованою цитоплазмою (рис. 1). В інших ПК відзначаються різні ознаки реакції клітин на дію опромінення: просвітлюється цитоплазма деяких з них, ядра часто набувають примхливої форми, виявляються фагосоми на різних стадіях розсмоктування та вакуолі. В одній пухлині поряд з клітинами нормальної структури з'являються форми, цитоплазма яких пронизана тонкими мікрофібрилами (рис. 2). Слід зазначити, що більшість цих ознак є функціональними відхиленнями, які не перешкоджають подальшому розвитку пухлини.

Після комбінованого кріопроменевого лікування у СОД 20 Гр некротичні явища спостерігаються у 12 з 21 досліджених пухлин.

У 4 випадках ПК розміщуються невеликими групами, або поодинокі та мають значно змінену ультраструктуру. Це можуть бути клітини зі спотвореним ядром, розширеним перинуклеарним простором, великими порожнинами гранулярної ендоплазматичної сітки (гЕПС) та фагосомами у цитоплазмі, в яких міжклітинні проміжки проростають товстими пучками колагенових воло-

Таблиця 1

Розподіл пухлин за ступенем ушкодження після кріопроменевої терапії у СОД 10, 20 та 30 Гр  
Tumor distribution by the damage degree after cryoradiation therapy at total doses of 10, 20 and 30 Gy

Серія дослідів	Кількість випадків								
	усього	тотальні некрози		нежиттєздатні ПК		життєздатні ПК		тотальні некрози + нежиттєздатні ПК	
		n	n	%	n	%	n	%	n
Контроль (до лікування)	12	0	0	0	0	12	100	0	0
Кріо + 10Гр	13	8	62 *	0	0	5	38	8*	62
Кріо + 20Гр	21	12	58 *	4	15	5	24	16*	73
Кріо + 30Гр	7	4	57 *	2	28	1	14	6 *	85

Примітка. \* — вірогідно у порівнянні з контрольною групою,  $P < 0,05$ .

кон (рис. 3), відокремлюючи їх одна від одної. У деяких пухлинах виявляються залозоподібні комплекси, складені тільки темними ПК з пікнотичними ядрами та вакуолізованою цитоплазмою. В одному з випадків такі комплекси утворені з однотипних клітин, у яких знаходиться центрально розташоване компактне плеїоморфне ядро, а цитоплазма заповнена гранулярною речовиною, тоді як з органел виявляються лише ліпідні краплини,

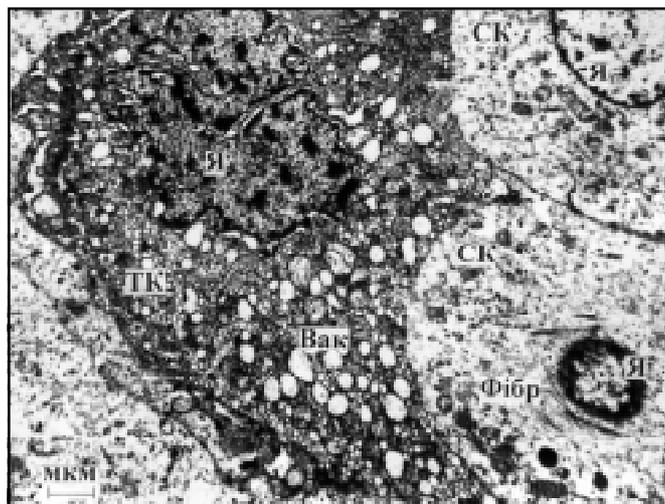


Рис. 1. Темна ПК з вакуолізованою цитоплазмою та плеїоморфним ядром в аденокарциномі ендометрія після кріопроменевої терапії у СОД 10 Гр. Я – ядро, ТК – темна клітина, СК – світла клітина, Вак – вакуолі, Фібр – фібрили

Fig. 1. Dark TC with vacuolized cytoplasm and pleomorphic nucleus in endometrium adenocarcinoma after cryoradiation therapy at TFD of 10 Gy. Я – nucleus, ТК – dark cell, СК – light cell, Вак – vacuoles, Фібр – fibrillae

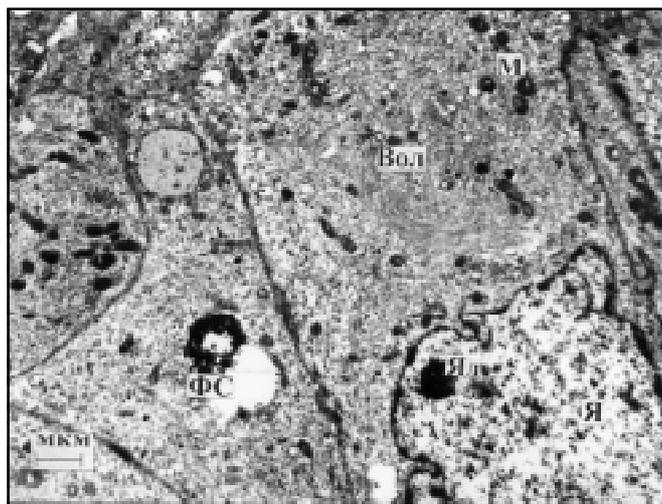


Рис. 2. ПК, цитоплазма яких пронизана тонкими волокнами в аденокарциномі ендометрія після кріопроменевої терапії у СОД 10 Гр. Яд – ядерце, ФС – фагосома, Вол – волокна, М – мітохондрії

Fig. 2. TC the cytoplasm of which is penetrated by thin fibers in endometrium adenocarcinoma after cryoradiation therapy at a dose of 10 Gy. Яд – nucleolus, ФС – phagosome, Вол – fibers, М – mitochondria

а в окремих клітинах — внутріклітинні просвітки (рис. 4). Ще в одному зразку пухлини група клітин, не зв'язаних між собою, розташовується у світлій білковій субстанції. Майже всі вони мають однакову структуру: їх поверхня густо вкрита ворсинками, ядро темне, із стислим ядерцем, дрібно-вакуолізована цитоплазма утворює систему каналців та пухирців (рис. 5). Подібні явища свідчать про необоротне ураження таких ПК.

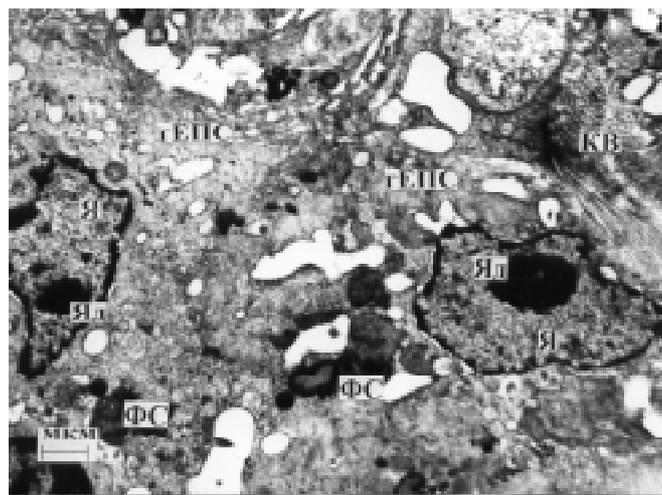


Рис. 3. Група ПК з розширеними цистернами гранулярної ендоплазматичної сітки та фагосомами, оточені пучками колагенових волокон в аденокарциномі ендометрія після кріопроменевої терапії у СОД 20 Гр. КВ – колагенові волокна, гЕПС – гранулярна ендоплазматична сітка

Fig. 3. A group of TC with dilated cisterns of granular cytoplasmic network and phagosomes surrounded by bundles of collagen fibers in the endometrium adenocarcinoma after radiation therapy at TFD of 20 Gy. КВ – collagen fibers, гЕПС – granular endoplasmic network

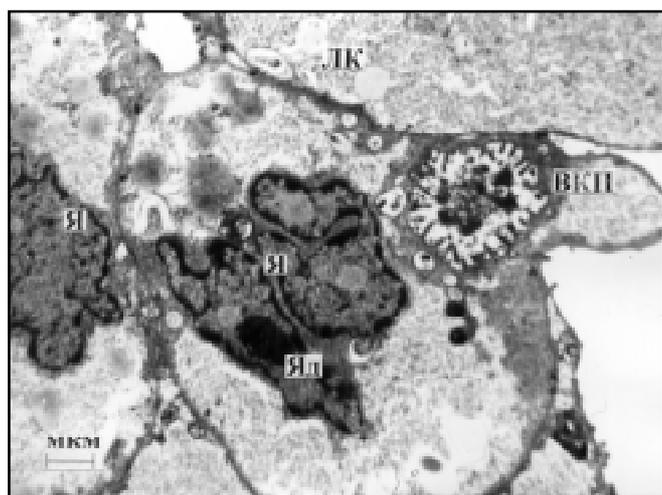


Рис. 4. ПК з плеїоморфними ядрами, цитоплазма яких заповнена гранулярною речовиною в аденокарциномі ендометрія після кріопроменевої терапії у СОД 20 Гр. ЛК – ліпідні краплини, ВКП – внутріклітинний просвіток

Fig. 4. TC with pleomorphic nuclei cytoplasm of which is filled with granular substance in endometrium adenocarcinoma after cryoradiation therapy at TFD of 20 Gy. ЛК – lipid drops, ВКП – intracellular lumen

В інших 5 хворих у пухлинах зберігаються ділянки життєздатних клітин. Вони об'єднуються у залозоподібні структури з характерним просвітком, у який випинаються цитоплазматичні ворсинки. Просвіток заповнений білковою речовиною різної густини, де іноді виявляються уламки зруйнованих клітин, їх органели та сегментоядерні лейкоцити. Ультраструктура більшості ПК мало відрізняється від нормальної. Проте збільшена частка темних функціонально неактивних клі-

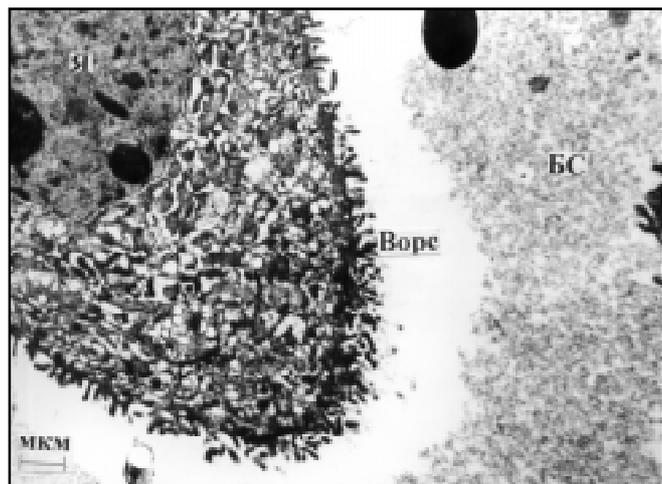


Рис. 5. Поодинокі ПК, вкрита численними ворсинками, з темним ядром та вакуолізованою цитоплазмою у світлій білковій субстанції в аденокарциномі ендометрія після кріопроменевої терапії у СОД 20 Гр. Ворс – ворсинки, БС – білкова субстанція

Fig. 5. Solitary TC covered with numerous villi with a dark nucleus and vacuolated cytoplasm in a light protein substance in endometrium adenocarcinoma after cryoradiation therapy at a dose of 20 Gy. Ворс – villi, БС – protein substance

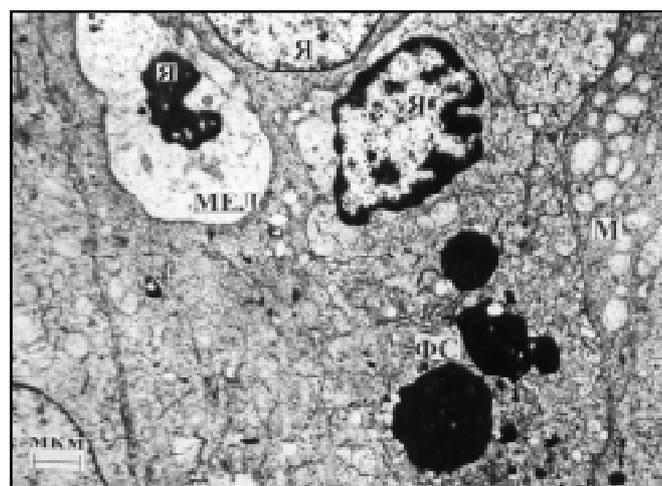


Рис. 6. Міжепітеліальний лейкоцит серед світлич ПК з темними фагосомами в аденокарциномі ендометрія після кріопроменевої терапії у СОД 20 Гр. МЕЛ – міжепітеліальний лейкоцит

Fig. 6. Intraepithelial leukocyte among light TC with dark phagosomes in endometrium adenocarcinoma after cryoradiation therapy at TFD of 20 Gy. МЕЛ – intraepithelial leukocyte

тин, ПК, заповнених ліпідними краплинами, вторинними лізосомами та фагосомами, а також форм з плейоморфними ядрами, що може бути наслідком променевої дії. Досить часто присутні міжепітеліальні лейкоцити (рис. 6), які звичайно з'являються у різних тканинах, зокрема і пухлинах, при несприятливих умовах. У деяких випадках спостерігаються ділянки світлич низькодиференційованих клітин (рис. 7), ядра яких містять дрібнодисперсний хроматин, цитоплазма, багата на вільні рибосоми та полісоми, має невелику кількість мітохондрій та коротких профілів гЕПС. Подібна структура притаманна клітинам, основною функцією яких є синтез білкових речовин для власної потреби, тобто для росту та поділу.

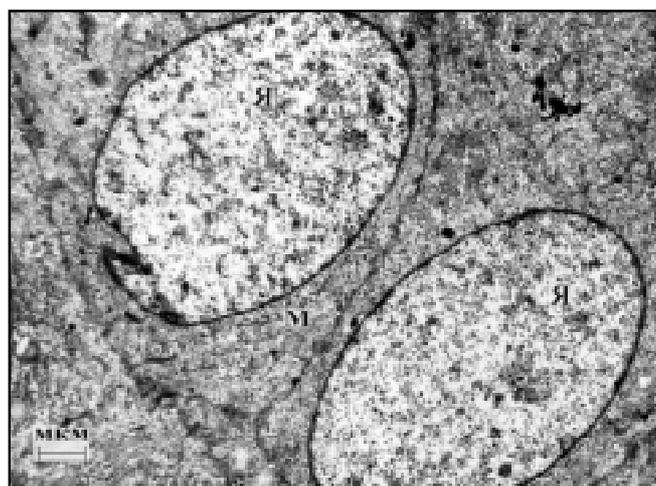


Рис. 7. Світлі низькодиференційовані ПК в аденокарциномі ендометрія після кріопроменевої терапії у СОД 20 Гр

Fig. 7. Light poorly differentiated TC in endometrium adenocarcinoma after cryoradiation therapy at TFD of 20 Gy

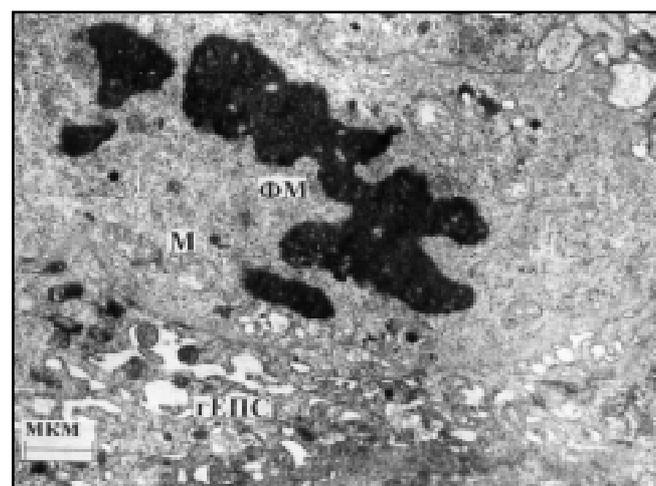


Рис. 8. ПК у стані мітотичного поділу в аденокарциномі ендометрія після кріопроменевої терапії у СОД 20 Гр. ФМ – фігура мітозу

Fig. 8. TC in the state of mitotic division in endometrium adenocarcinoma after cryoradiation therapy at TFD of 20 Gy. ФМ – mitosis figure

Це підтверджує наявність ПК у стані мітотичного поділу (рис. 8). Помітна мітотична активність є несприятливим фактором, оскільки свідчить про процеси поновлення у пухлині, що може стати причиною рецидивів раку.

У серії, де після кріодеструкції проводили опромінення у дозі 30 Гр, тотально некротизовані 4 з 7 досліджених пухлин. В одному з випадків поряд зі зруйнованими тканинами серед клітинного детриту присутні одиничні ПК, характерним для яких є темні плейоморфні ядра та цитоплазма, заповнена ліпідними краплинами та лізосомами. В іншому — пухлина складається з світлих поліморфних клітин із значно зміненою ультраструктурою. Найбільш помітні порушення спостерігаються у ядрах. Одні з них спустошені, в інших — вміст ядра перетворюється на темну аморфну масу (рис. 9). Цитоплазма буває значно просвітленою, суцільно вакуолізованою, або заповненою скупченнями гранулярної речовини. Трапляються також явища фагоцитозу окремих пухлинних клітин (рис. 10). Описані ультраструктурні порушення можуть свідчити про виражений променевий патоморфоз клітин аденокарциноми ендометрія та про їх нежиттєздатність.

Проте і у цій групі виявляється пухлина, в якій ПК не тільки є життєздатними, але їх структурно-функціональний стан свідчить про процеси росту та поділу. Вона складається з низькодиференційованих ПК, серед яких трапляються клітини, що мітотично діляться.

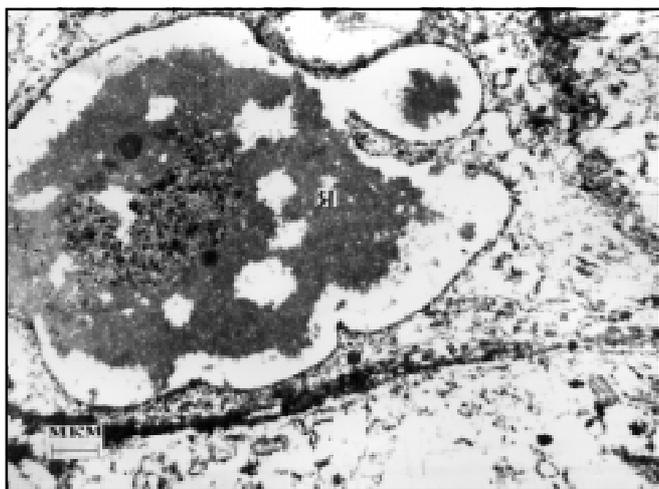


Рис. 9. ПК із спотвореним ядром, заповненим темною аморфною масою в аденокарциномі ендометрія після кріопроменевої терапії у СОД 30 Гр

Fig. 9. TC with a deteriorated nucleus filled with a dark amorphous mass in endometrium adenocarcinoma after cryoradiation therapy at TFD of 30 Gy

Аналіз одержаних даних показує, що кріопроменева терапія приводить до значного ураження пухлин. При цьому відсоток випадків, у яких вони повністю знищені, є майже однаковим у серіях із застосуванням опромінення у СОД 10, 20 та 30 Гр (62, 58 та 57% відповідно), що, очевидно, пов'язано з дією кріофактора. В останніх випадках внаслідок неповної кріодеструкції зберігаються ділянки пухлин. Вивчення їх ультраструктури свідчить, що в деяких з них ПК мають необоротні пошкодження і не можуть виконувати притаманні їм функції: ріст, поділ, розповсюдження. Після кріопроменевої терапії спостерігається залежно від дози опромінення зростання частки таких пухлин при вірогідно високому рівні кореляції ( $r=0,99$ ,  $p=0,026$ ), що може пояснюватися впливом кріодії, при якій, очевидно, крім безпосереднього знищення клітин, підвищується радіочутливість тих, що збереглися. На це можуть вказувати результати, одержані нами при дослідженні карциноми Герена після часткової кріодеструкції пухлини та наступного фракційного опромінення у сумарних дозах від 5 до 40 Гр, де спостерігалось вірогідне зниження проліферації з ростом сумарної дози, більш виражене, ніж при тільки дії радіації у відповідних дозах [13].

Морфологічним критерієм ефективності кріопроменевої терапії може бути сумарний відсоток випадків з відсутністю пухлин та необоротними ураженнями ПК у їх залишках. В усіх серіях цей



Рис. 10. ПК з просвітленим плейоморфним ядром та цитоплазмою, фагоцитована іншою ПК, в аденокарциномі ендометрія після кріопроменевої терапії у СОД 30 Гр. ФК – фагоцитована клітина

Fig. 10. TC with a lightened pleomorphic nucleus and cytoplasm, phagocytosed by another TC in endometrium adenocarcinoma after cryoradiation therapy at TFD of 30 Gy. ФК – phagocytosed cell

показник є достовірно відмінним від контрольної групи і складає 62, 73 та 85 % при СОД 10, 20 та 30 Гр відповідно, тоді як при передопераційному променевому лікуванні у сумарних дозах 20 та 30 Гр тотальна загибель ПК відзначається лише у 16–20% випадків [12], що може бути пов'язано з досить значною радіорезистентністю аденокарцином тіла матки [14], як і інших солідних пухлин [15].

Слід підкреслити, що після проведеного кріопроменевого лікування при всіх дозах зберігаються ПК з незміненою будовою, які зберігають свою життєздатність і серед яких при СОД 20 та 30 Гр виявляються низькодиференційовані форми та ПК у стані мітотичного поділу, що свідчить про наявність радіостійких клонів, і є несприятливою ознакою.

## Висновки

1. Встановлено, що кріопроменева терапія є ефективним методом лікування раку тіла матки, при якому у 62–85% випадків або не виявляються пухлини, або клітини у збережених ділянках є нежиттєздатними.

2. Основою кріопроменевої терапії є тотальна кріодеструкція пухлин, яка спостерігається приблизно у половині випадків у всіх досліджених групах.

3. Виявляється кореляційний зв'язок між дозою опромінення і відсотком пухлин, що складаються з нежиттєздатних клітин, у досліджених групах терапії.

4. У ділянках життєздатних клітин виявляються популяції радіорезистентних ПК, про що свідчить наявність низькодиференційованих форм та клітин, що мітотично діляться.

## Література

1. Федоренко З.П. Бюлетень Національного канцерреєстру України. – К., 2011. – № 12. – 116 с.
2. Гилязутдинова З.Ш., Михайлова М.К. Онкогинекологія. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – С. 113–134.
3. Щурський В.О. // Промен. діагност., промен. тер. – 2008. – № 2. – С. 86–89.
4. Баринів В.В., Козаченко В.И., Пескова В.А. Результаты лечения больных раком тела матки // 1-й Конгр. онкологов республики Молдова. – 2000. – С. 75–76.
5. Бохман Я.В. Лекции по онкогинекологии. – М.: ООО Мед. информ. агент., 2007. – 304 с.
6. Щит Н.М., Міхановський О.А., Казмірук О.В. Можливості застосування низьких температур в онкології // УРЖ. – 2010. – Т. XVIII, вип. 4. – С. 467–473.
7. Міхановський О.А., Слободянюк О.В., Чеканова С.В., Овчаренко А.В., Грищенко Т.П. // Харківська хірург. шк. – 2010. – № 1(39). – С. 30–33.
8. Джугашвили М.Ш., Нечушкин М.И., Марьяна Л.А. и др. Предоперационная контактная лучевая терапия в комбинированном и комплексном лечении рака тела матки // Перспективы развития интервенционной радиологии: Тез. докл. Рос. ассоц. радиол. – Челябинск–Москва, 2002. – С. 7.
9. Крикунова Л.И. // Практик. онкол. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 33–39.
10. Конаныхин В.И., Сумцов Г.А., Шкурко С.К., Сумцов Д.Г. // Клин. онкол. – 2011. – Спец. выпуск II. – С. 458.
11. *Electron Microscopy in Biology. A Practical Approach.* Ed. by Harris J.R. Oxford University Press, 1991. – P. 308.
12. Лукашова О.П., Міхановський О.А., Слободянюк О.В. // УРЖ. – 2008. – Т. XVI, вип. 2. – С. 163–170.
13. Міхановський А.А. // Междунар. мед. журн. – 2006. – Т. 12, № 4. – С. 94–98.
14. Лукашова О.П., Міхановський О.А. // УРЖ. – 2007. – Т. XV, вип. 3. – С. 344–351.
15. Чорнобай А.В. // Там же. – 2009. – Т. XVII, вип. 3. – С. 358–361.

Надходження до редакції 09.01.2012.

Прийнято 14.03.2012.

Адреса для листування:  
Лукашова Ольга Петрівна,  
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва  
НАМН України,  
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна