

Г. А. АРЗУМАНЯН, Л. С. ГЕВОРКЯН

ГИСТОХИМИЯ ГЛИКОГЕНА В НОРМАЛЬНОЙ
ТКАНИ ШЕЙКИ МАТКИ, ПРИ ПРЕДРАКОВЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ И РАКЕ*

На современном этапе развития онкологии своевременное лечение предраковых заболеваний является наиболее реальной профилактикой рака. Поэтому конкретизация и ограничение понятия «предрака» в настоящее время является вопросом чрезвычайной важности.

С этой целью многие исследователи особое внимание стали уделять изучению гистохимических изменений, предшествующих морфологической перестройке ткани в процессе озлокачествления.

По мнению Варбурга [27], нарушение структурности опухолевых клеток связано с наиболее изученным свойством — повышенным гликолизом.

Гликоген как вещество, принимающее активное участие в энергетических и пластических процессах, был предметом многочисленных биологических исследований в нормальной ткани и при патологических состояниях.

Имеется большое количество работ, посвященных гистохимии гликогена в опухолях, но результаты, полученные авторами, весьма разноречивы.

Браулт [19], установивший непосредственную зависимость между энергией роста тканей и содержанием в них гликогена, предложил повышенное содержание гликогена принимать за один из гистохимических признаков, характеризующих злокачественный рост.

На интенсивное использование опухолевыми клетками продуктов окисления глюкозы для синтеза аминокислот и нуклеотидов указывают Кит, Граам [21], И. Ф. Сейц [13].

На увеличение гликогена в опухолях по мере нарастания степени их злокачественности указывают Л. В. Шершульская [14], У. А. Габуня [3], Браулт [19].

В противовес им Любарш [22], И. А. Шумова [13] и многие другие отрицают наличие гликогена в раковой опухоли.

Шиллер [24], исследовавший опухоли женской половой сферы, установил, что в начальных стадиях рак шейки матки не содержит гликогена в отличие от нормальной ткани. Поэтому автор большее содержание гликогена в доброкачественных опухолях по сравнению со злока-

* Доложено на заседании общества рентгенологов, радиологов и онкологов 17 ноября 1967 г.

чественными объясняет меньшим использованием его в силу более медленного роста.

Любарш [22], Бест [18] считают, что содержание гликогена в опухолях не определяет энергии роста ткани.

Данные Мак Макнуса, Финдлея [23] примерно совпадают с исследованиями авторов, установивших уменьшение или исчезновение гликогена в клетках плоского эпителия при развитии раковой опухоли шейки матки.

С. С. Касабян [7] на основании исследований эпителиальных опухолей в исходных тканях различных локализаций пришел к заключению, что накопление гликогена в тех или иных количествах является показателем зрелости, а следовательно, относительной доброкачественности опухоли, и наоборот, потеря и исчезновение его может служить признаком активизации злокачественности процесса.

Приведенный перечень работ по гистохимии гликогена в опухолях показывает, что до настоящего времени еще не выяснен вопрос биологической значимости его при малигнизации, а также нет единого мнения в отношении содержания его в доброкачественных опухолях.

Рак шейки матки по частоте заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями занимает первое место. Это говорит о чрезвычайной важности вопроса своевременной диагностики и лечения рака данной локализации.

А. И. Серебров [9], касаясь вопроса профилактики и лечения рака шейки матки, неоднократно указывает, что «своевременное радикальное лечение предраковых заболеваний является важным звеном в цепи мероприятий противораковой борьбы и своевременная маленькая операция на шейке матки (электрокоагуляция и электроэксцизия) при так называемых предопухолевых процессах может быть эффективнее больших калечащих операций, к которым приходится прибегать при уже развившемся раке».

Исходя из вышеизложенного, в настоящей работе мы задались целью изучить гистохимические особенности гликогена в нормальной ткани шейки матки, в узлах железисто-мышечных гиперплазий и раковых опухолях, а также установить, какие из патоморфологических проявлений предраковых заболеваний по содержанию и распределению гликогена стоят ближе к раковой опухоли и, следовательно, представляют реальную угрозу озлокачествления.

Для изучения гистохимии гликогена в нормальной ткани нами исследовались шейка матки 10 женщин, умерших не от рака в возрасте 25—40 лет. Секционный материал брался в первые 6—12 ч. после смерти. На возможность гистохимического изучения тканей в сроки от 12 до 84 ч. после смерти указывают И. А. Шумова [13], Амстронг [15] и др.

Гистохимические особенности гликогена в участках железисто-мышечных гиперплазий и злокачественных новообразований изучались на биопсированных кусочках ткани, взятых с подозрительных участков шейки матки. Они составляют 56 наблюдений. Из них у 25 больных гистоло-

гическим исследованием установлена железисто-мышечная гиперплазия, в одном случае—базальноклеточная гиперактивность, у одной больной—внутриэпителиальный рак и в 29 наблюдениях—инвазивный рак. В каждом случае брали 1—2 кусочка ткани. Исследуемый материал немедленно погружался в фиксирующую смесь Шабадаша, а затем заливался парафином.

Для выявления гликогена мы использовали реакцию ПАС. Наличие гликогена контролировалось обработкой параллельных срезов амилазой.

Наши исследования показали, что в исходной ткани шейки матки гликоген содержится в большом количестве в виде диффузно-рассеянных мелких или крупных зерен, полулуний, глыбок, которые в верхних слоях многослойного плоского эпителия, сливаясь, образуют сплошную рыхлую темно-фиолетовую массу. Содержание гликогена уменьшается в парабазальном слое и почти отсутствует в базальном. В клетках гликоген сосредоточивается в периферической части цитоплазмы. В перинуклеарной зоне он иногда встречается в виде гранул. Предварительная обработка препаратов амилазой снимает их окраску. Следовательно, они являются глыбками гликогена.

На увеличение количества гликогена от основания к поверхностным слоям многослойного плоского эпителия указывают С. С. Касабян [7], И. А. Шумова [13], М. А. Данисахий [4], А. Я. Альтгаузен [1] и др. Отсутствие гликогена в базальных слоях М. А. Данисахий связывает с постоянно происходящими в них процессами пролиферации.

На наличие гликогена в базальном слое многослойного плоского эпителия в виде редких капель и увеличение его содержания в верхних слоях указывают Ашфорт, Люибел, Стандерс [16].

Некоторые авторы, рассматривая положительную реакцию ПАС как признак зрелости клеток, считают, что количество гликогена соответствует степени их дифференциации. На то, что количество гликогена прямо пропорционально степени дифференциации клеток, указывают Генри и Латтура [20]. Согласно им, это положение применительно как к нормальному шеечному эпителию, так и к неоплазиям шейки матки.

При железисто-мышечных гиперплазиях железистые и сосочковые структуры, выстланные цилиндрическим эпителием, содержат ПАС-положительные вещества в апикальных частях цитоплазмы в виде мелких и крупных зерен или рыхлой массы, заполняющей весь просвет железы. Однако эти вещества являются нейтральными полисахаридами, так как в контрольных препаратах интенсивность их окраски почти не изменилась.

Эпителий, выстилающий кисты, как высокий цилиндрический, так и низкий кубический содержит ПАС-положительные вещества, которые при обработке срезов амилазой также не исчезали. Это говорит об отсутствии в них гликогена. На отсутствие гликогена в цилиндрическом эпителии в участках железисто-мышечных гиперплазий указывают Б. И.

Железнов [6], А. Я. Альтгаузен [1]. Данные же А. В. Хохлова [18] противоречат этим наблюдениям. Согласно их наблюдениям, эпителий эрозивных желез содержит гликоген.

В соединительнотканых элементах гликоген на нашем материале в основном отсутствовал, лишь в редких клетках мы наблюдали незначительное содержание его. Относительно большее количество гликогена мы отмечали в нейтрофилах и плазматических клетках воспалительного инфильтрата.

При железисто-мышечных гиперплазиях участки эпидермизирующегося эпителия по содержанию и распределению гликогена соответствовали таковым в нормальном многослойном плоском эпителии шейки матки.

В единственном наблюдении базальноклеточной гиперактивности эпителия в измененном, утолщенном базальном слое гликоген не был обнаружен. Лишь незначительное количество его было отмечено в верхних слоях эпителиального пласта.

На отсутствие гликогена в клетках базального слоя при базальноклеточной гиперактивности эпителия указывает В. И. Железнов [6].

Таким образом, согласно нашим наблюдениям и наблюдениям приведенных авторов базальноклеточная гиперплазия эпителия как по морфологическим признакам клеточных элементов, наличию фигур митоза, так и по содержанию гликогена стоит ближе к начинающемуся раку, чем железисто-мышечная гиперплазия и, следовательно, представляет большую угрозу озлокачествления.

При внутриэпителиальном раке базальноклеточной дифференциации, также как и при инвазивном раке малой зрелости, гликоген в паренхиматозных элементах отсутствовал. Это говорит о гистохимической близости этих двух процессов. Морфологическую идентичность клеток внутриэпителиального и инвазивного рака подтверждают многочисленные люминесцентные и электронно-микроскопические исследования, произведенные А. В. Держане [5], И. Вярси [2]. Б. И. Железнов [6] также не обнаружил гликогена в элементах раковой ткани шейки матки.

Банжел Раймонд, Бергес Мартин [17] установили последовательность морфологических изменений эпителия, приводящих к развитию рака: нормальный эпителий—дисплазия—внутриэпителиальный рак—инвазивный рак. Однако авторы находят, что не каждая раковая опухоль проходит эти стадии. В процессе развития высокодифференцированного ороговевающего рака могут выпасть стадии дисплазии и внутриэпителиального рака. Недифференцированный (базальноклеточный) и неороговевающий рак при своем развитии проходят через все описанные стадии.

Наши исследования, установившие гистохимическое тождество клеток базального слоя при базальноклеточной гиперактивности эпителия и внутриэпителиального рака малой зрелости, позволяют присоединиться к мнению приведенных авторов и рассматривать базальноклеточную ги-

перактивность эпителия и внутриэпителиальный рак как фазы развития злокачественного процесса.

При наиболее зрелой форме рака шейки матки—плоскоклеточном: ороговевающим в клетках высокой дифференцировки мы наблюдали большое содержание гликогена. В цитоплазме он распределялся большей частью глыбками и в виде полулуний, реже—диффузно, занимая почти всю площадь ее. Клетки базального и парабазального слоев были лишены гликогена.

По периферии тяжей раковых клеток гликогена больше, чем в центре их. В так называемых луковицах—структурных образованиях из ороговевающих клеток—гликоген содержится в большом количестве. Клетки малодифференцированные, с выраженным полиморфизмом насыщены гликогеном значительно меньше, чем более дифференцированные.

В соединительной ткани и в некротических очагах гликоген не определялся.

Неороговевающие плоскоклеточные раки (раки средней зрелости), согласно нашим данным, содержат мало гликогена или полностью лишены его.

Плоскоэпителиальные раки малой зрелости, клеточные элементы которого лишены признаков дифференциации и отличаются значительной атипией по сравнению с исходной тканью, полностью лишены гликогена.

Таким образом, наши исследования подтверждают данные, полученные С. С. Касабьяном [7], что в злокачественных опухолях типа плоскоклеточных раков, развившихся из многослойного плоского эпителия, содержание гликогена находится в прямой зависимости от степени зрелости плоскоэпителиальных клеток.

Отсутствие гликогена в недифференцированных раковых клетках А. В. Хохлов и Н. Н. Газизова [10], объясняют повышенной функциональной активностью, требующей значительно больше полисахаридов для их метаболизма. Последнее они приобретают от окружающих нормальных клеток.

Отсутствие гликогена в базальноклеточных раках и наличие его в плоскоклеточных Л. В. Шершувская [14] объясняет тем, что физиологическим прототипом последних являются клетки шиповатого слоя, которые в норме содержат гликоген.

Наши данные, а также исследования К. В. Чачава [11], Т. М. Черножукова [12], изучающих гликоген в заживающих эрозиях и раковых опухолях, позволяют сделать вывод, что йодная проба Шиллера, основанная на взаимодействии его с гликогеном, является надежным критерием для распознавания рака шейки матки и диагностического значения не может иметь, так как содержание гликогена в раковой опухоли непостоянно и зависит от ее дифференциации.

Мы не можем согласиться и с авторами [26], которые отрицают наличие гликогена в раковых опухолях шейки матки, или, наоборот, утверждают его высокое содержание в них [25].

Данные наших исследований позволяют присоединиться к мнению

авторов, которые доказывают, что содержание гликогена в раковых опухолях зависит от гистоструктуры опухолевой ткани и находится в прямой зависимости от степени дифференциации клеточных элементов.

Исходя из вышеизложенного, приходим к следующим выводам.

1. В нормальной ткани шейки матки гликоген в большом количестве содержится в верхних слоях многослойного плоского эпителия. Его содержание уменьшается в парабазальном слое и почти отсутствует в базальном.

2. Вещества, дающие ПАС-положительную реакцию при железисто-мышечных гиперплазиях, являются глико- и мукопротеидами, так как в контрольных препаратах, обработанных амилазой, интенсивность ПАС-реакции почти не изменяется.

3. Как по морфологическим признакам, так и по содержанию гликогена базальноклеточная гиперактивность эпителия стоит ближе к начинающемуся раку, чем железисто-мышечная гиперактивность и, следовательно, представляет большую угрозу озлокачествления.

4. Содержание и распределение гликогена в раковой опухоли зависит от ее гистоструктуры и находится в прямой зависимости от степени дифференциации клеточных элементов.

Армянский институт
рентгенологии и онкологии

Поступило 27/XI 1967 г.

Գ. Ա. ԱՐԶՈՒՄԱՆՅԱՆ, Լ. Ս. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ

ԳԼԻԿՈԳԵՆԻ ՀԻՍՏՈՔԻՄԻԱՆ ԱՐԳԱՆԴԻ ՊԱՐԱՆՈՑԻ ՆՈՐՄԱԼ
ՀՅՈՒՍՎԱԾՔՆԵՐՈՒՄ՝ ՆԱԽԱՔԱՂՑԿԵՂԱՅԻՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԵՎ
ՔԱՂՑԿԵՂԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Նորմալ հյուսվածքների գլիկոգենի հիստոքիմիան ուսումնասիրված է առկայի մատերիալի վրա, նախաքաղցկեղային հիվանդություններինը և քաղցկեղայինը՝ արգանդի պարանոցի կասկածելի օջախներից վերցրած 56 մասնատման կտորների վրա:

Մեր հետազոտությունները ցույց են տվել, որ արգանդի պարանոցի նորմալ հյուսվածքը բազմաշերտ հարթ էպիթելի վերին շերտերում պարունակում է մեծ քանակությամբ գլիկոգեն. նրա քանակությունը նվազում է ենթահիմքային շերտի բջիջներում և համարյա բացակայում է հիմքայինում:

Գեղձավանային գերաճումների դեպքում ՊԱՍ դրական առկայի առաջացնող նյութերից են գլիկո և մակրոպրոտեոիդները, քանի որ ամիլազայով մշակած կոնտրոլ կտրվածքներում ՊԱՍ առկայի ինտենսիվությունը համարյա չի փոխվում:

Ինչպես կառուցվածքային ցուցանիշներով, այնպես էլ գլիկոգենի պարունակությամբ, արգանդի պարանոցի էպիթելում հիմքային գերբջջայնությունը

ավելի մոտ է կանգնած սկսվող բաղկեցիկին, քան գեղձավանային գերաճներին, հետևաբար և շարորակ կազմափոխման մեծ վտանգ է ներկայացնում:

Բաղկեցիկային հյուսվածքում գլիկոգենի պարունակությունը և տեղաբաշխումը կախված է նրա հյուսվածքային կառուցվածքից և ուղիղ համեմատություն մեջ է նրա բջիջների հասունացման աստիճանի հետ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Альтгаузен А. Я. Лабораторное дело, 1959, 5, стр. 6.
2. Вярси И. Ученые записки Тартуского университета, т. 163. Труды по медицине, IX, 1964, стр. 336.
3. Габуния У. А. Морфология и гистохимия предрака и рака молочной железы. Тбилиси, 1964.
4. Данисакхий М. А. Журнал акушерства и женских болезней, 1930, 41, I, стр. 18.
5. Держане А. В. Труды Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института, т. 83. Л., 1963, стр. 88.
6. Железнов Б. И. Акушерство и гинекология, 1964, 4, стр. 29.
7. Касабян С. С. Вопросы онкологии, 1960, 6, 2, стр. 80.
8. Сейц И. Ф. ДАН СССР, 1958, 118, стр. 344.
9. Серебров А. И. Профилактика злокачественных опухолей. М., 1955, стр. 125.
10. Хохлов А. В. и Газизова Н. Н. Акушерство и гинекология, 1962, 3, стр. 58.
11. Чачава К. В. Автореферат. Л., 1949.
12. Черножукова. Т. М. Акушерство и гинекология, 1941, 9—10, стр. 13.
13. Шумова И. А. Цитология, 1959, I, 4, стр. 23.
14. Шершульская Л. В. Архив патологии, 1946, 1—2, стр. 48.
15. Armstrong J. A. Exper. Cell. Res, 1956, VIII, 3, 640.
16. Ashworth C. T., Luibel T. J., Standers E. Am. J. Obstet, a. Gynecol., 1960, 79, 6, 1149.
17. Bangel Rajmond, Yr. Berges Martin. Cancer, 1963, 16, 9, 1151.
18. Best F. Lieglers Beitrage zur path. Anatomic, 1903, 33, 585.
19. Brault A. Bull. assoc. franc. pord L'etude du cancer, 1938, 27, 3, 208.
20. Henry J. S. a Lafour P. A. Am., Obst. Gyn., 1957, 74, 610.
21. Kit S., Graham O. Z. Caucer Res., 1956, 16, 117.
22. Lubarsch O. Virchow's Archiw, 1906, 183, 188.
23. Mac Manus, Findly. Sarg., Gyn. and Obstetr., 1949, 5, 89, 616.
24. Shiller W. Gynec. a. Obst., 1938, 66, 129.
25. Toth Ferenc, Czomor Soudon, Szlepka Gleza. Magyar noorv., Lapja, 1963, 26, 4, 156.
26. Verhagen August. Strahlentherapie, 1962, 119, 1, 38.
27. Warburg O. Uber den Stoffwechselder tumoren. Berlin, 1926.