

ХАОС И ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЛАНОМА КОЖИ

Профессор В.Э. ОРЕЛ, профессор К.А. ГАЛАХИН, д. мед. н. С.И. КОРОВИН,
О.А. ДОВГОПОЛАЯ, А.Б. МОРОЗОВ, А.В. РОМАНОВ, к. биол. н. Н.Н. ДЗЯТКОВСКАЯ

Институт онкологии АМН Украины, Киев

Показано, что для больных злокачественной меланомой кожи характерно изменение хаотических событий на тканевом, клеточном, макромолекулярном и квантовом уровнях. Основной отличительной чертой нелинейных процессов при злокачественной меланоме кожи является ослабление детерминированного хаоса и нарастание стохастического (случайного) поведения на ряде иерархических уровней.

В настоящее время установлены некоторые общие причины возникновения рака кожи, в том числе и злокачественной меланомы. Это воздействие эндогенных (генетическая и фенотипическая предрасположенность, иммуносупрессия) и экзогенных (солнечная радиация, рентгеновское облучение, радиоактивное воздействие, химические канцерогены, онкогенные вирусы, физическая травма) факторов [1]. Проведены также исследования по определению типов клеток, которые могут стать родоначальниками меланобластомы. По гипотезе Y. Mishima, злокачественная меланома может возникать из меланоцитов и невоцитов [2]. P. Eberhard и I. Leonhard, используя метод флюоресценции на собранном клиническом материале, пришли к заключению, что меланома возникает из одной стволовой клетки — детритсодержащего меланоцита эпителия [3]. Однако биологические основы и причины возникновения меланобластомы, как и в целом этиология злокачественных опухолей, по-прежнему не ясны.

Одной из причин такого положения является то, что на современном этапе развития онкологии при использовании различных методов исследования, как правило, не удается обнаружить особых специфических биохимических компонентов при заболевании злокачественной меланомой кожи. Для онкогенеза более характерно нарушение нелинейной динамики (детерминированного хаоса) колебаний процессов на всех иерархических уровнях. Протекающие в клетках организма динамические процессы изменяют свои характерные частоты и фазы колебаний биологических ритмов. Изменение организации клетки во времени способствует нарушению дифференцировки и пролиферации. Одной из причин таких нарушений могут быть изменения во внутри- и межклеточных взаимодействиях из-за общих изменений в регуляторных комплексах адаптивных систем организма.

Характерной особенностью онкопатологии обычно является атипичная кинетика изменения концентрации биохимических компонентов в тканях и биологических жидкостях. Две опухоли даже одного вида генетически не идентичны. Злокачественным клеткам меланомы кожи присуща структурная атипия, выражающаяся в изменении формы, количества и величины органелл. Клеточная атипия проявляется в структуре клеток, формирующих опухоль, и распространяется на ее общую архитектуру. Структура сосудов и нервов в опухоли также имеет атипичную архитек-

тонику. Злокачественный процесс характеризуется широким полиморфизмом расстройства системы иммунитета с проявлением толерантности, иммунодепрессии и, возможно, иммуностимуляции роста опухоли. Такие нелинейные динамические особенности функционирования биологических систем при злокачественном опухолевом процессе послужили основанием для предположения, что онкогенез — это возможное проявление закономерностей хаоса.

Проанализируем фундаментальные и прикладные аспекты нелинейной динамики при онкогенезе в рамках концепции хаоса. Динамику опухолевого процесса иногда трудно количественно охарактеризовать в евклидовом пространстве, поэтому для этих целей используют фрактальную геометрию. В целом для организма человека и животных характерны фракталоподобные структуры. Это, например, кровеносные и лимфатические сосуды, нейроны, хромосомы, спирали ДНК. В идеале фракталы обладают бесконечно уменьшающейся структурой, часто подобной, но не обязательно идентичной. Поэтому фракталозависимые биоструктуры выглядят фракталоподобно при использовании любых средств наблюдения, при различных масштабах увеличения или степенях разрешения. Например, гистологическая микроструктура среза опухоли, полученная с помощью микроскопа, может иметь фракталоподобную структуру с рентгеновским макроизображением опухолевой ткани. Фрактальный анализ дает возможность расширить описание различных несимметричных форм опухоли по сравнению с ее графоаналитическим анализом в евклидовом пространстве.

В настоящее время предполагают возможное проявление фрактальной природы в явлении онкогенеза. Необходимо, однако, подчеркнуть, что фрактальная природа онкогенеза не может быть универсальной. Например, гепатокарциномы известны своей способностью развивать изолированные нефракталоподобные морфологические структуры. Второй пример типичных нефракталоподобных элементов опухолевого процесса — многочисленные случаи несовпадения гистологической структуры первичной опухоли и метастазов. Приведенные примеры, бесспорно, иллюстрируют отсутствие однозначности в оценке концепции фрактальной природы онкогенеза.

Ключевой проблемой для детерминированной регуляции хаотических процессов малигнизации является взаимосвязь генотипических и фенотипических

нелинейных процессов. Эта взаимосвязь установлена в результате ранее проведенных экспериментов, продемонстрировавших, что для приобретения клеткой свойств индуцировать или поддерживать нерегулируемый рост, трансформированное состояние и развитие злокачественности необходим более чем один фенотипический признак. Опухолевые клетки имеют существенные фенотипические различия, тогда как нормальным клеткам свойственна определенная и высокая идентичность фенотипа. При этом даже один фенотипический признак может вызывать экспрессию нескольких генов, ответственных за трансформацию клетки. Эти взаимосвязи нелинейны и квазидетерминированы, так как содержат и недетерминированную часть. При злокачественных меланом кожи характерны нарушения нелинейных связей на различных иерархических уровнях организма. Такие нарушения нелинейных свойств внутри- и межклеточных связей будут инициировать образование атипичных фракталоподобных биоструктур, характерных для онкогенеза [4].

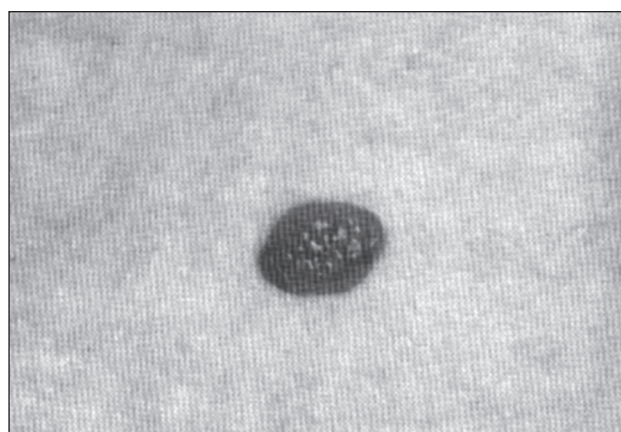
Существуют и определенные проблемы при визуальном анализе медицинских цифровых изображений на разных иерархических уровнях. Получаемое цифровое изображение в результате преобразования

и наличия шума не обязательно идентично входному. Интерпретация информации в медицинском цифровом изображении во многом зависит и от психофизических особенностей зрительной системы человека и от его психоэмоционального состояния [5]. Поэтому количественную объективизацию гетерогенности паттернов медицинских цифровых изображений и временных рядов медико-физических измерений, в частности у больных злокачественной меланомой кожи, проводят с помощью алгоритмов нелинейной динамики (хаоса) [6, 7].

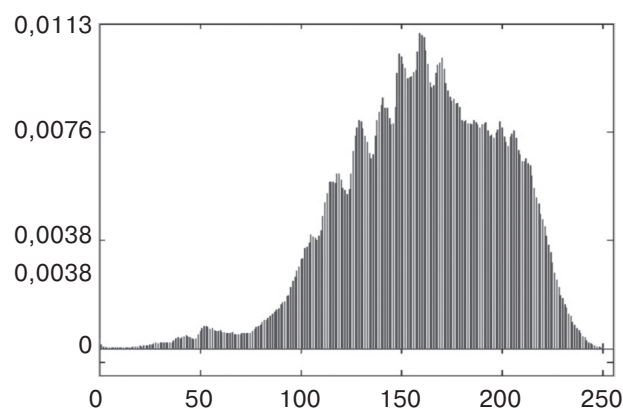
Проанализируем особенности хаоса медицинских цифровых изображений и эмиссии крови у больных злокачественной меланомой кожи и пациентов с невусами на ряде иерархических уровней с использованием указанных алгоритмов.

Изучались рандомизированная выборка, составленная независимо от пола и возраста пациентов и состоявшая из 42 архивных фотовизуализированных макроскопических, морфологических и ультразвуковых цифровых изображений, и 23 пробы крови из локтевой вены пациентов с невусами и больных злокачественной меланомой кожи с глубиной инвазии до 1,3 мм.

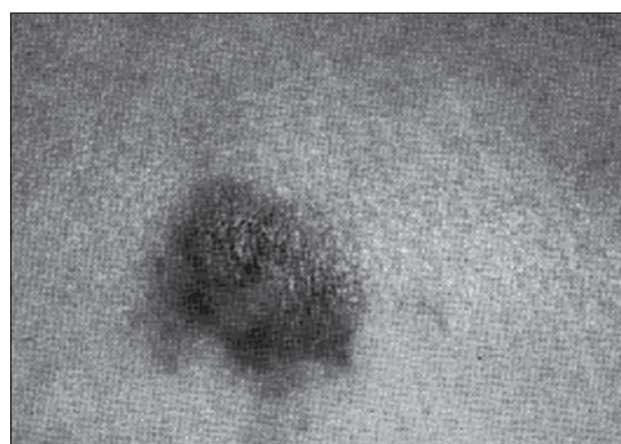
При гистологическом анализе использовали микроскоп «Polyvar-2» («Reichert», Австрия). Изучения



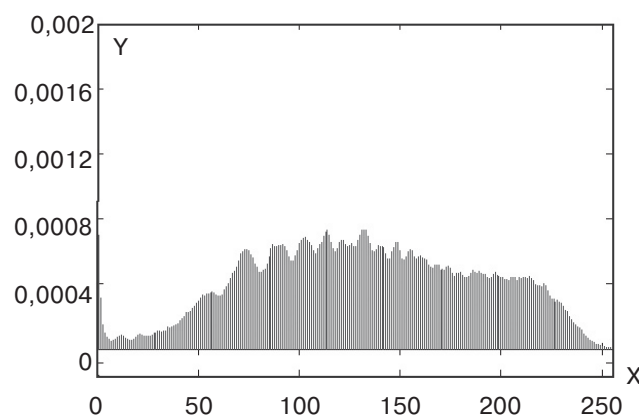
1А



2А



1Б



2Б

Рис. 1. Макроскопические изображения (1) и функции распределения уровней яркости (2) опухолей кожи: А — невус; Б — меланома. По оси x — уровни яркости (усл. ед.); по оси y — функция распределения уровней яркости

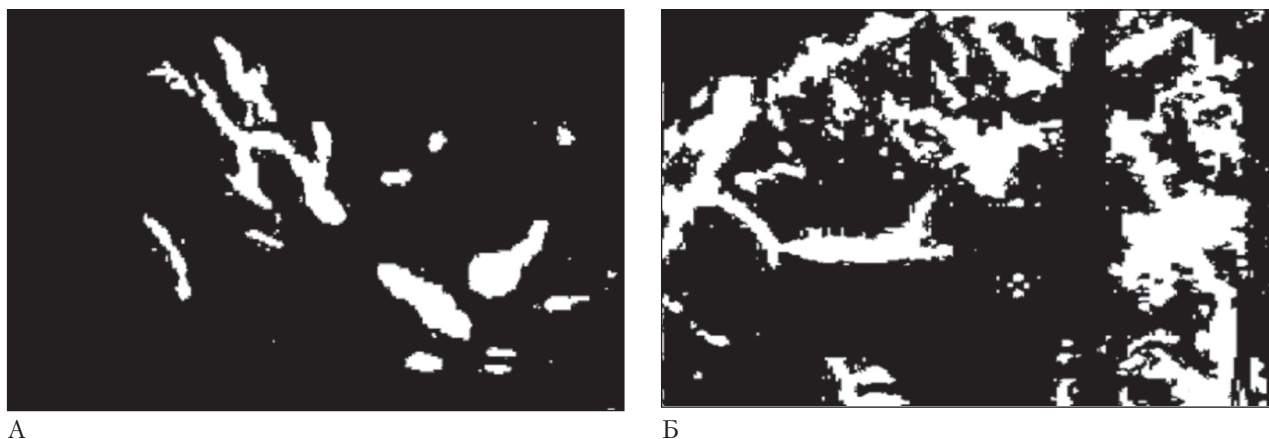


Рис. 2. Доплеровские изображения кровеносных сосудов опухолей кожи: А – невус; Б – меланома

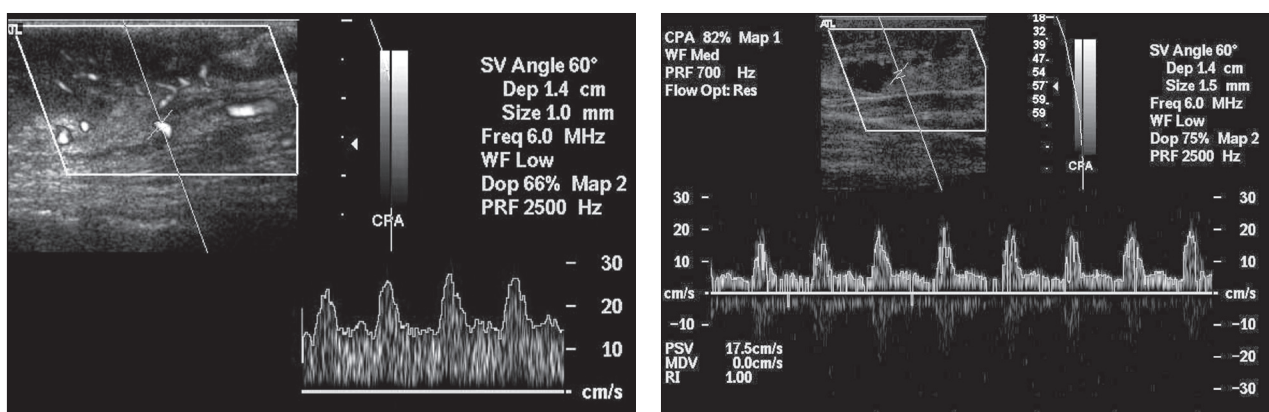


Рис. 3. Доплеровские спектрограммы кровотока в опухолях: А – невус; Б – меланома

особенностей ультразвуковых В-изображений меланом и их васкуляризацию проводили с помощью традиционной эхографии в доплеровском режиме на аппарате HDI 5000 фирмы ATL (США) с датчиком, который имел частоту 7,5–12,0 МГц. На тканевом уровне иррегулярность контуров опухолей на поверхности кожи определяли с помощью метода отношения максимального и минимального радиусов. Фрактальные размерности клеток меланомы кожи и кровеносных сосудов рассчитывали с применением модифицированного алгоритма box-counting метода [8]. Для расчета параметров иррегулярности контуров, энергии уровней яркости и фрактальной размерности цифровых изображений опухолей кожи были использованы программы, написанные на языке Object Pascal в языковой среде Delphi 7.0, ©Borland Software Corporation. Спонтанную хемилюминесценцию (СХЛ) сыворотки крови изучали на хемилюминометре ХЛМ1Ц-01 (Украина) с использованием метода спектрального Фурье-анализа, а механоэмиссию (МЭ) крови – на приборе ТРА-3 (Украина) с использованием параметра расходимости [9]. Статистическую достоверность между исследуемыми группами оценивали согласно критерию Стьюдента.

Тканевый уровень. На рис. 1 и в табл. 1 приведены примеры макроскопических световых оптических

изображений [10] и расчеты их гетерогенности на основе параметров иррегулярности контуров и энергии уровней яркости опухолей на поверхности кожи. Анализ приведенных данных свидетельствует, что эти параметры меланомы были соответственно на 31 и 99% выше, чем у невусов, т.е. макроскопические изображения меланомы имели большую пространственную хаотичность.

Используя доплерографию, мы изучили особенности хаотичности внутриопухолевых сосудов (рис. 2) и нелинейные изменения в гемодинамике (рис. 3). Анализ результатов расчетов их фрактальной размерности (табл. 2) свидетельствует о более хаотичной структуре васкуляризации меланом.

Таблица 1
Гетерогенность макроскопических изображений опухолей кожи

Объект исследования	Параметр иррегулярности контуров, усл. ед., $M \pm m$	Энергия уровней яркости, усл. ед., $M \pm m$
Невус	1,3±0,1	1,1±0,4
Меланома	1,7±0,08*	2,2±0,2*

* Различие статистически достоверно.

Таблица 2

Гетерогенность доплеровских изображений кровеносных сосудов и хаотичность гемодинамики в опухолях кожи

Объект исследования	Фрактальная размерность кровеносных сосудов, $F \pm D$	Параметр расхождения доплеровских спектрограмм кровотока S , усл. ед., $M \pm m$
Невус	$1,5 \pm 0,05$	173 ± 50
Меланома	$1,7 \pm 0,1$	321 ± 69

Таблица 3

Гетерогенность цифровых изображений меланомы кожи

Объект исследования	Фрактальная размерность, $F \pm D$
Невус	$1,5 \pm 0,03$
Меланома	$1,8 \pm 0,03$

Аналогичная тенденция наблюдалась и в гемодинамике.

Клеточный уровень. На рис. 4 представлено цифровое изображение клеток на примере невуса и баллоноклеточного морфологического гистотипа меланомы, а в табл. 3 приведены расчет гетерогенности клеток невусов и усредненный показатель различных морфологических гистотипов клеток меланомы кожи на основе определения их фрактальной размерности. Анализируя результаты исследований, следует отметить большую пространственную хаотичность структуры клеток меланом.

Макромолекулярный уровень. Известно, что увеличение экспрессии интегринсвязанной киназы (ИСК) коррелирует с интенсификацией роста ряда злокачественных клеток [11]. Поэтому изучение особенностей хаоса цифровых изображений на макромолекулярном уровне (рис. 5) базировалось на исследо-

вании разных уровней экспрессии ИСК в цитоплазме клеток меланомы.

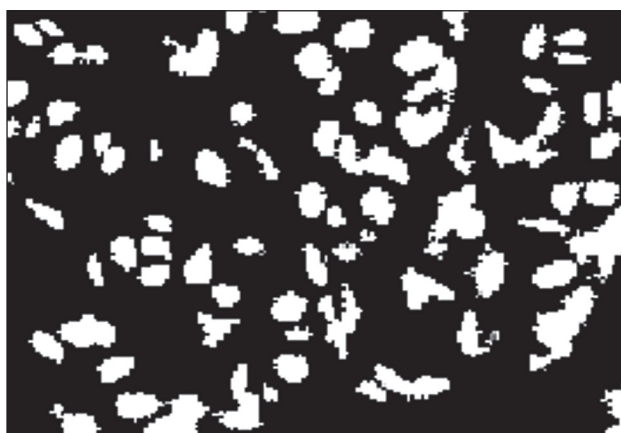
В табл. 4 приведены рассчитанные фрактальные размерности для разных уровней экспрессии ИСК в меланоме. Из данных таблицы следует, что увеличение фрактальной размерности коррелирует с повышением экспрессии ИСК. При отсутствии экспрессии ИСК 5-летняя выживаемость больных была на 14% выше, чем при существенной экспрессии ИСК.

Квантовый уровень. На рис. 6 представлены типичные периодограммы спектра мощности СХЛ сыворотки крови больного злокачественной меланомой кожи (А) и пациента с невусом (Б), а в табл. 5 – рассчитанные их параметры расходимости. Для больных меланомой параметр расхождения был на 18% выше, чем для пациентов с невусом.

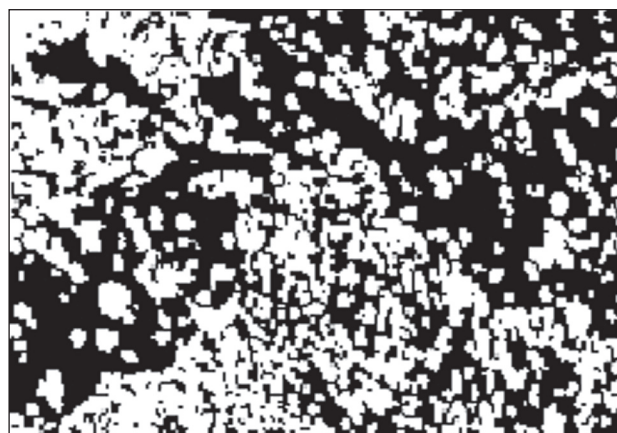
Аналогичная тенденция в результатах была установлена при изучении хаоса МЭ цельной крови (рис. 7). У больных меланомой кожи параметр расходимости аттракторов МЭ был на 16% выше, чем у пациентов с невусами. Это свидетельствует об усилении квантового хаоса в крови при злокачественном процессе.

В заключение следует отметить, что для больных злокачественной меланомой кожи характерно изменение хаотических событий на разных иерархических уровнях. Основной отличительной чертой нелинейных процессов при этом заболевании является ослабление детерминированного хаоса и нарастание стохастического (случайного) поведения на ряде иерархических уровней. По-видимому, именно на границе различных уровней иерархической организации вследствие антагонизма причинно-следственных связей существует большая область нелинейных процессов, которые могут приводить к катастрофическим событиям – самодезорганизации, характерной для «окон» хаоса при онкогенезе.

Стабилизация либо подавление хаотического поведения возможно посредством внешнего, как местного, так и общего, лечения либо введением обратной связи (контролирование хаоса). Комбинированные и комплексные методы лечения онкологических



А



Б

Рис. 4. Изображения опухолевых клеток кожи: А – невус; Б – меланома (баллоноклеточный морфологический гистотип). $\times 200$

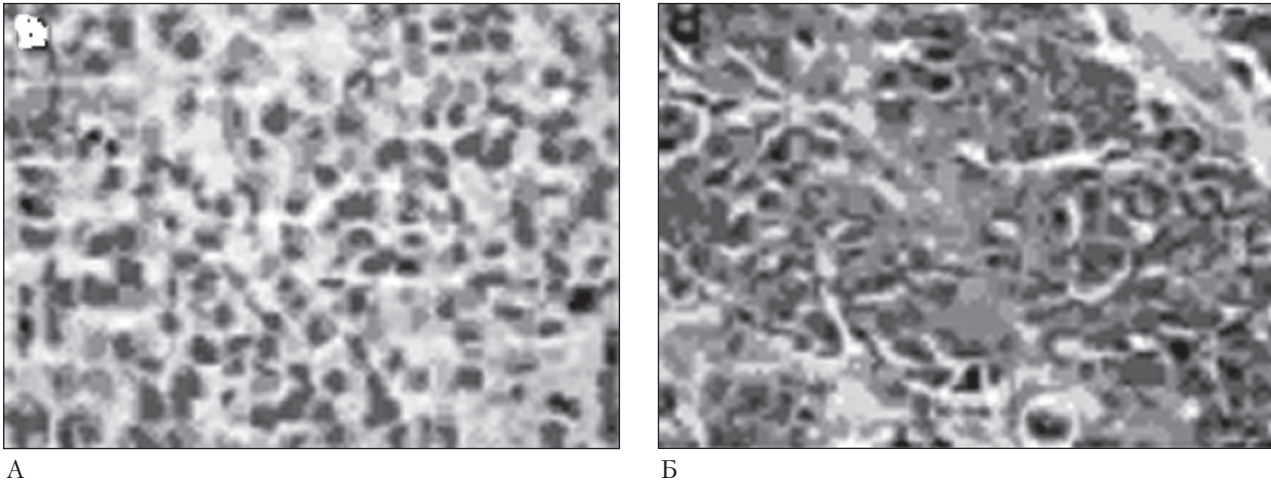


Рис. 5. Уровни экспрессии ИСК: А — отсутствие экспрессии (0); Б — существенная экспрессия (3+). × 400

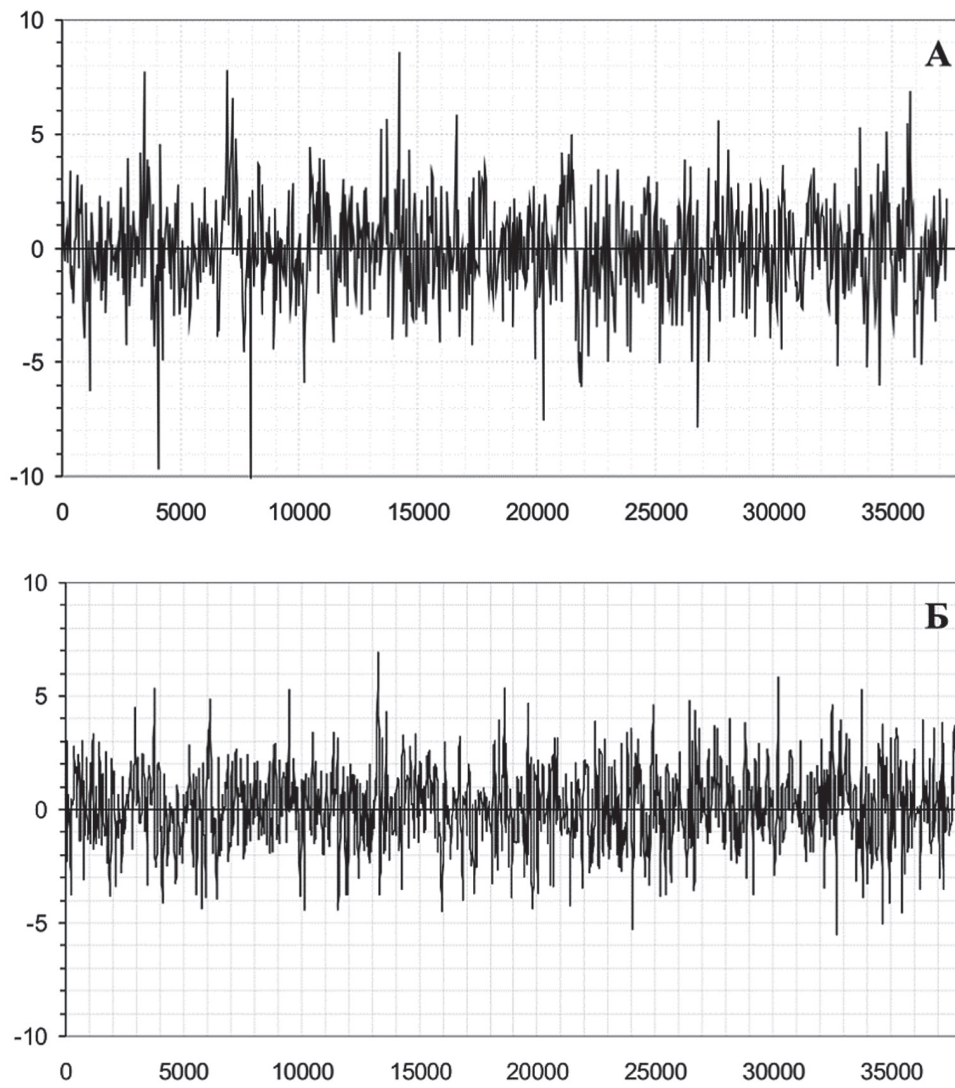


Рис. 6. Периодограммы спектра мощности СХЛ сыворотки крови больных при меланоме (А) и невусе (Б). По оси абсцисс — частота, Гц; по оси ординат — отношение плотности спектра мощности сигнала к фону, логарифмический масштаб, условные единицы

Таблица 4

Фрактальная размерность для разных уровней экспрессии ИСК в меланоме

Рисунок	Уровни экспрессии ИСК	Фрактальная размерность, $F \pm D$
А	Отсутствие экспрессии (0)	1,588±0,040
Б	Существенная экспрессия ИСК (3+)	1,843±0,034

Таблица 5

Изменения в нелинейной динамике СХЛ сыворотки крови больных с меланомой кожи и с невусом

Объект исследования	Параметр расходимости S, усл. ед., $M \pm m$
Невус	153,9±7,0
Меланома	186,2±6,0*

* Различие статистически достоверно.

больных, оказывающие как местное, так и общее воздействие, всегда имеют определенные ограничения в аддитивных и синергичных эффектах при терапии. Такие ограничения, мы полагаем, обусловлены феноменологическим лимитированием параметров нелинейной динамики в «окнах» хаоса на различных иерархических уровнях при онкогенезе. Поэтому в качестве примера прагматической задачи, решение которой было бы возможно на основе приложения «окон» хаоса в онкологии, может служить контролирование

и прогнозирование эффективности лечения онкологических больных комбинированными и комплексными методами с использованием мультикомпьютерных систем для интегральной диагностики на различных иерархических уровнях. Но для практической реализации этого подхода необходимо, прежде всего, более глубокое понимание фундаментальных основ нарушения нелинейных связей хаотических явлений между разными иерархическими уровнями в организме при онкогенезе.

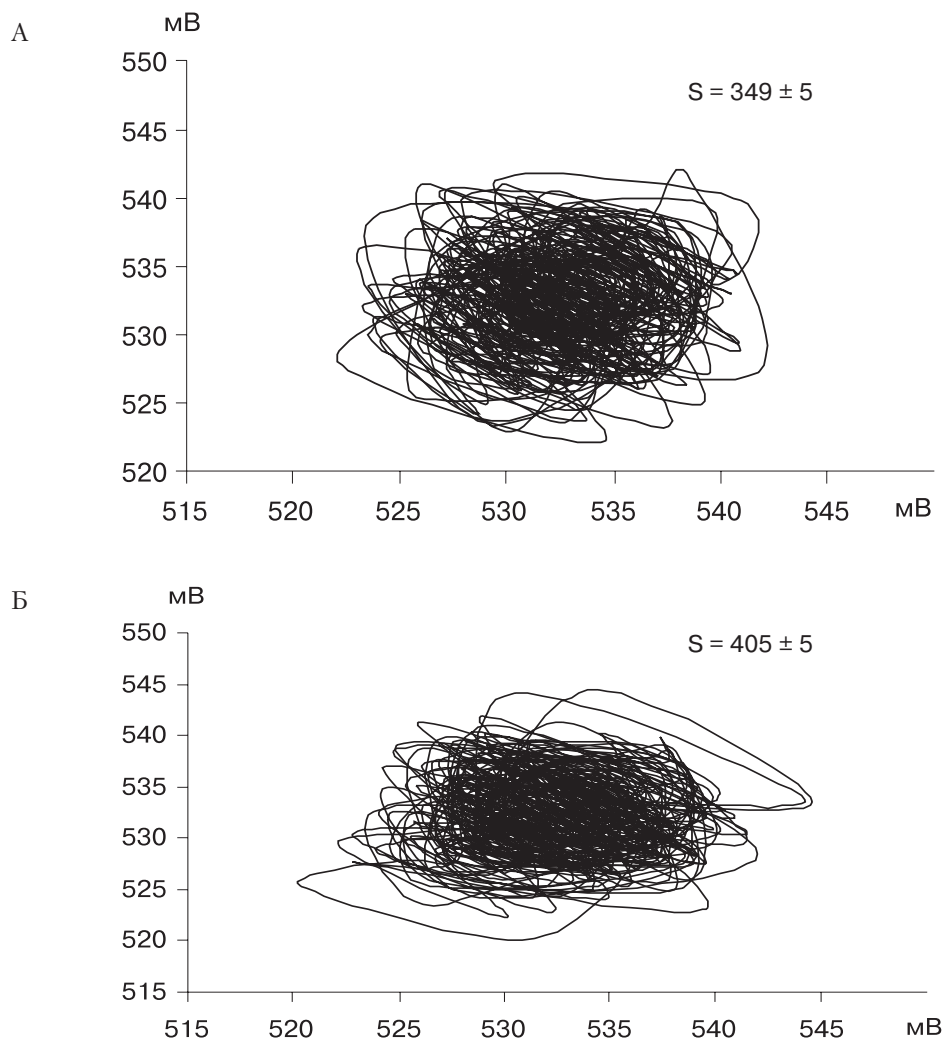


Рис. 7. Фазовые диаграммы и параметры расходимости МЭ крови: больных меланомой (А) и пациентов с невусами (Б)

Однако уже сейчас возможно использование закономерностей хаоса на основе принципов нелинейного анализа гетерогенности цифрового медицинского изо-

бражения и кинетики эмиссии крови больных злокачественной меланомой кожи для дифференциальной диагностики с помощью мультимедийных систем.

Литература

1. *Braekler M.* Proto-oncogenes, growth factor genes, differentiation genes and structural rearrangement in human cancer // *Anticanc. Res.*— 1988.— Vol. 8, № 6.— P. 1325–1328.
2. *Mishima Y.* Melanocytic and nevocytic malignant melanomas. Cellular and subcellular differentiation // *Cancer.*— 1967.— Vol. 20, № 5.— P. 632–649.
3. *Eberhard P., Leonhard I.* Melanin-producing dendritic cells and histogenesis of malignant melanoma // *Arch. of Dermatol. Res. (Histor. Arc.)*.— 1976.— Vol. 257, № 2.— P. 163–177.
4. *Орел В.Э.* Хаос и рак, механохимия, механоэмиссия.— К.: Телеоптик, 2002.— 296 с.
5. *Dwyer III S.J.* Soft copy displays and digitizers. The expanding role of medical physics in diagnostic imaging / Ed. G.D. Frey, P. Sprawls.— Madison, Wisconsin: Adv. Med. Publish, 1997.— P. 381–405.
6. *Dimitrakopoulou-Strauss A., Strauss L.G., Burger C.* Quantitative PET studies in pretreated melanoma patients: a comparison of 6-[18F] fluoro-L-dopa with 18F-FDG and (15) O-water using compartment and noncompartment analysis // *J. Nucl. Med.*— 2001.— Vol. 42, № 2.— P. 248–256.
7. *Spatial & Mechanoemission Chaos of Mechanically Deformed Tumor Cells / V.E. Orel, Y.A. Grinevich, N.N. Dzyatkovskaya et al.* // *J. of Mech. in Med. & Biology.*— 2004.— Vol. 4 (1).— P. 31–45.
8. *Baish J.W., Jain R.K.* Fractals and cancer // *Canc. Res.*— 2000.— Vol. 60.— P. 3683–3688.
9. The device and algorithm for estimation of the mechanoemission chaos in blood of patients with gastric cancer / V.E. Orel, A.V. Romanov, N.N. Dzyatkovskaya, Yu.I. Mel'nik // *Med. Eng. and Phys.*— 2002.— Vol. 24.— P. 365–371.
10. Current technologies for the in vivo diagnosis of cutaneous melanomas / S.Q. Wang, H. Rabinovitz, A.W. Kopf, M. Oliviero // *Clin. Dermatol.*— 2004.— Vol. 22, № 3.— P. 217–222.
11. Increased expression of integrin-linked kinase is correlated with melanoma progression and poor patient survival / D.L. Dai, N. Makretsov, E.I. Campos et al. // *Clin. Canc. Res.*— 2003.— Vol. 9, № 12.— P. 4409–4414.

Поступила 08.08.2005

CHAOS AND MALIGNANT SKIN MELANOMA

V.E. Orel, K.A. Galakhin, S.I. Korovin, O.A. Dovgopolaya,
A.B. Morozov, A.V. Romanov, N.N. Dzyakovskaya

Summary

Patients with malignant skin melanoma are shown to have changes of chaotic events at the tissue, cellular, macromolecular, and quantum levels. The main characteristic feature of non-linear processes in malignant skin melanoma is weakening of determined chaos and increase of stochastic (incidental) behavior at some hierarchic levels.