

# ВОПРОСЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРИЖИЗНЕННОЙ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ С ВНЕДРЕНИЕМ В ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ ИННОВАЦИОННЫХ МЕТОДОВ ТРЕХМЕРНОГО ИЗОБРАЖЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ)

## ISSUES OF IMPROVING LIFETIME PATHOLOGY DIAGNOSTICS WITH THE INTRODUCTION OF INNOVATIVE THREE-DIMENSIONAL IMAGING METHODS INTO PATHOLOGY PRACTICE (USING THE EXAMPLE OF BLADDER CANCER)

■ Павлова Татьяна Васильевна

■ Павлов Иван Арнольдович

■ Горелик Светлана Гиршевна

■ Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова

■ Белгородский областной онкологический  
диспансер

■ Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет

■ Pavlova Tatiana Vasilyevna

■ Pavlov Ivan Arnoldovich

■ Gorelik Svetlana Girshevna

■ First Saint Petersburg State Medical University  
named after Academician I.P. Pavlov

■ Belgorod Regional Oncological Dispensary

■ Belgorod State National Research University

E-mail: [vmolgun@yandex.ru](mailto:vmolgun@yandex.ru)

## Резюме

Актуальность. Онкологическая патология мочевыделительной системы занимает существенную нишу среди в перечне заболеваний и смертности населения. Новаторские патоморфологические методы в диагностике позволяют провести более точной анализа для постановки диагноза и внести новые данные в изучении патогенеза рака. Целью исследования явилось изучение вопросов совершенствования прижизненной патологоанатомической диагностики с внедрением в патологоанатомическую практику инновационных методов трехмерного изображения (атомносиловая и сканирующая электронная микроскопия) при раке мочевого пузыря (РМП). Материалы и методы. Отобрано 40 биопсийных образцов от больных с РМП. Они разделены на 4 группы в соответствии со стадией процесса (T1N0M0 и T2a-bN0M0) и возраста (средний и пожилой). Фотосъемку выполняли в зондовом сканирующем микроскопе «NTEGRA-AURA» на парафиновых блоках. Образцы также фиксировали в глутаральдегидном фиксаторе, просматривали и фотографировали в сканирующем электронном микроскопе СЭМ «FE Quanta 200 3D». Результаты. При развитии опухолевого роста в мочевом пузыре на I стадии выявлено упорядоченное расположение опухолевых клеток в виде как скопления структур до десяти клеток, так и значительно большего числа. Начиная со II стадии, опухоль уже могла представлять собой своеобразную структуру с компактным верхом, обращенным к полости органа, от которого отходили ветвистые образования, врастающие в стенку. Между собой опухолевые клетки часто были связаны псевдоподиями, различными по диаметру и длине часто со слабой связью, что создавало возможность их разрыва и метастазирования. Помимо этого, они, проникая через стенку сосудов, создали возможность метастазирования. На эндотелии также формировались опухолевые эмболы. Заключение. Морфологические методы трехмерного изображения (атомносиловая и сканирующая электронная микроскопия) могут быть дополнительным способом прижизненной патологоанатомической диагностики в онкологической практике, в том числе, при РМП.

**Ключевые слова:** рак, мочевого пузыря, трехмерное изображение.

Oncological pathology of the urinary system occupies a significant niche among the list of diseases and mortality of the population. Innovative pathomorphological diagnostic methods allow for more accurate analysis to make a diagnosis and introduce new data in the study of cancer pathogenesis.

The aim of the study was to study the issues of improving lifetime pathology diagnostics with the introduction of innovative three-dimensional imaging methods (atomic force and scanning electron microscopy) in bladder cancer (BMP) into pathology practice.

Materials and methods. 40 biopsy samples were taken from patients with cancer. They are divided into 4 groups according to the stage of the process (T1N0M0 and T2a-bN0M0) and age (middle and elderly). The photographs were taken using an NTEGRA-AURA probe scanning microscope on paraffin blocks. The samples were also fixed in a glutaraldehyde fixator, scanned and photographed in a scanning electro SEM microscope "FE Quanta 200 3D".

Results. During the development of tumor growth in the bladder at stage I, an orderly arrangement of tumor cells was revealed in the form of both a cluster of structures of up to ten cells and a significantly larger number. Starting from stage II, the tumor could already be a peculiar structure with a compact top facing the organ cavity, from which branched formations branched into the wall. Tumor cells were often interconnected by pseudopods, which varied in diameter and length, often with a weak connection, which created the possibility of their rupture and metastasis. In addition, they penetrated the vascular wall and created the possibility of metastasis. Tumor emboli also formed on the endothelium.

Conclusion. Morphological methods of three-dimensional imaging (atomic force and scanning electron microscopy) can be an additional method of lifetime pathoanatomic diagnostics in oncological practice, including when RMP.

**Key words:** cancer, bladder, three-dimensional image

## Библиографическая ссылка на статью

Павлова Т.В., Павлов И.А., Горелик С.Г. Вопросы совершенствования прижизненной патологоанатомической диагностики с внедрением в патологоанатомическую практику инновационных методов трехмерного изображения (на примере рака мочевого пузыря) // Innova. - 2025. - Т. 11. - № 4. - С.36-42.

## References to the article

Pavlova T.V., Pavlov I.A., Gorelik S.G. Issues of improving lifetime pathology diagnostics with the introduction of innovative three-dimensional imaging methods into pathology practice (using the example of bladder cancer) // Innova. - 2025. - T. 11. - № 4. - P.36-42.

Несмотря на усилия: как государственных программ, так и здравоохранения в целом, до шестидесяти лет доживает порядка десяти процентов населения мира. Один из важных аспектов, сокращающих длительность жизни, это онкологическая патология. Именно рак является одним из важнейших трендов как инвалидности, так и летальности людей, особенно которые перешли в группу пожилого населения.

Онкологические заболевания мочевыделительной занимают существенную нишу, в том числе рак мочевого пузыря (РМП) [1,2,3,7,8,12,14]. Риск развития РМП являются нарушения в ДНК клеток органа, которые ведут к неконтролируемому росту. Они могут быть спонтанными или ангажированными влияниями токсичных веществ, в том числе, табачного

дыма. Генетические повреждения скапливаются на протяжении десятка лет и, как результат этого, изменяют обычное функционирование клеток активизируя их неконтролируемый рост и развитие опухоли. Считается, что РМП обычно не передается по наследству. До 10% случаев рака мочевого пузыря вызваны воздействием токсичных химических веществ на рабочем месте (металлообработывающая и красильная промышленность, маляров, печатников, парикмахеров и работников текстильной промышленности, спасатели, работающие на тушении пожаров и т.д.). Хронические инфекции, например шистосомоз, мочевого пузыря могут повысить риск развития РМП. У реципиентов с ожирением риск заболевания больше, чем у тех, кто имеет нормальную массу тела и ведет

здоровый образ жизни. Важно также нарушение нейроэндокринного и иммунного гомеостаза во всех его проявлениях [10,11].

В комплексе научно-исследовательских изысканий, посвященных раку мочевого пузыря, среди клинико-лабораторных, генетических, биохимических и ряда других, в том числе и инновационных, особое место занимают патоморфологические, которые могут не только быть крайне важными диагностическими тестами, но и повлиять на методы лечения, а также стать базисом для вторичной профилактики заболевания [3,4].

С применением тонких, патоморфологических методов исследования (атомно-силовая и сканирующая электронная микроскопия (СЭМ)) появилась возможность как дополнительных параметров диагностики, так даже их более точного и тонкого анализа. Во многом это касается и вопросов онкологии, в том числе, при изучении органов мочевого пузыря при раке [5,6,12,14].

**Целью исследования** явилось изучение вопросов совершенствования прижизненной патологоанатомической диагностики с внедрением в патологоанатомическую практику инновационных методов трехмерного изображения (атомно-силовая и сканирующая электронная микроскопия) при раке мочевого пузыря (РМП).

**Материалы и методы.** Выполнено клиническое обследование реципиентов. Проведенные диагностические мероприятия, направленные на выявление соматической патологии и постановку диагноза, заключались в следующем: в анализе и детализации жалоб, сборе анамнеза с целенаправленным опросом по системам и органам, физикальном исследовании. Среди лабораторно-инструментальных методов диагностики были выделены следующие анализы: крови (общий, биохимический, коагулограмма, серологический), мочи (общий), электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки.

Выполнены дополнительные исследования. Клиническая картина РМП включает: саму опухоль, метастазы, паранеопластические симптомы. Критериями являются: данные анамнеза, физикального обследования, лабораторных и инструментальных исследований (ультразвукового (УЗИ), 3-фазной спиральной компьютерной томографии (СКТ), патологоанатомического исследования операционного материала). При РМП

дополнительно возможно выполнение трансуретральной резекции для верификации диагноза и цистоскопии. Была выполнена множественная произвольная биопсия органа. Для гистологического исследования биопсийного (операционного) материала органов мочевого пузыря было выбрано 40 образцов при РМП. Они были разделены на 4 группы в соответствии со стадией процесса ( $T_1N_0M_0$  и  $T_{2a-6}N_0M_0$ ). Возраст - средний и пожилой.

Проведена стандартная фиксация объектов с дальнейшим окрашиванием срезов эозином и гематоксилином. Фотосъемку выполняли в микроскопе «Topic-T Ceti». Дополнительно образцы опухолевой ткани величиной  $0,5 \pm 0,1$  см фиксировали в глутаральдегидном фиксаторе. Полученные фрагменты просматривали и фотографировали в СЭМ «FE Quanta 200 3D» и «FE1 Quanta 600 FEG» (Нидерланды).

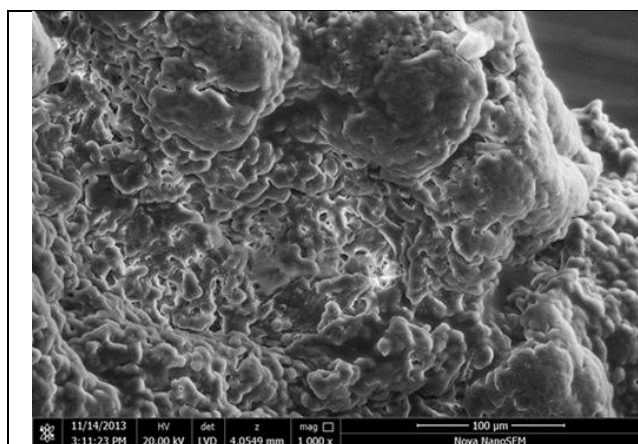
Для исследования особенностей строения тканей применяли микроскоп зондовый сканирующий «NTEGRA-AURA» (фирма NT-MDT, г. Зеленоград). СЭМ-рисунки выполняли в варианте полуконтактной атомно-силовой микроскопии (АСМ) с применением кантилеверов серии DCP11 с радиусом кривизны 70 нм. Изучалась поверхность парафиновых блоков. Препарат заключался во влажную камеру. Сканирование выполнялось в полуконтактном режиме, с применением Si или SiN-кантилеверы «NSG 01» (компания NT-MDT, Россия) в варианте постоянного или прерывистого контактов на атомно-силовом микроскопе «Ntegra-Aura». Морфологию поверхности эритроцитов изучали при помощи сканирующего зондового микроскопа «NTEGRA-AURA» (компания NT-MDT, г. Зеленоград). СЭМ-изображения были получены в режиме полуконтактной атомно-силовой микроскопии (АСМ) с использованием кантилеверов серии DCP11 с радиусом кривизны 70 нм. Математический анализ выполнен на персональном компьютере Acer Aspire M3203 с использованием пакета модулей STATISTICA® for Windows. Release 6.

**Результаты.** В процессе изучения ткани МП при опухолевом росте нами был отмечен ряд особенностей, которые невозможно актуализировать светооптически. При развитии опухолевого роста в МП на I ( $T_1N_0M_0$ ) стадии мы наблюдали упорядоченное расположение опухолевых клеток как на эпителии, так и в его толще. Это были скопления структур как до

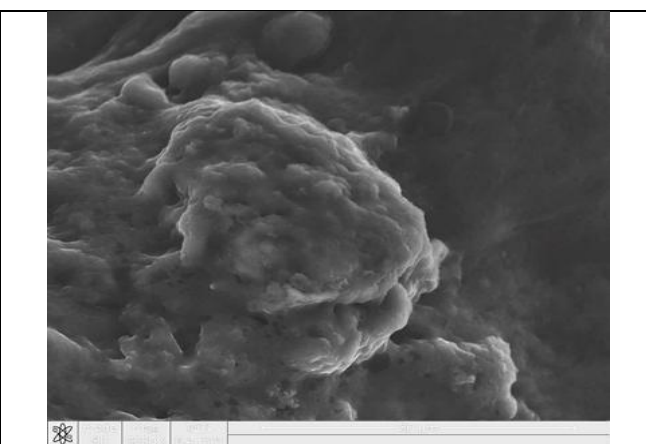
десяти клеток, так и значительно большего числа. На второй II стадии это уже чаще были образования, состоящие из  $20 \pm 5$  клеток, а на III - IV -  $50 \pm 8$ . Соответственно этому, были и различные размеры узлов:  $30,0 \pm 15,0$   $\mu\text{m}$ ;  $60,0 \pm 20,0$   $\mu\text{m}$ ;  $80,0 \pm 15,0$   $\mu\text{m}$ ;  $125 \pm 30$   $\mu\text{m}$ . Хотя по-прежнему определялись и структуры, с количеством клеток 2-5 и соответствующими величинами. Следует отметить, что не только макроскопически, но и светооптически, часто трудно было определить границу между данными образованиями. Следует отметить, что на I – II стадии, в целом, клетки преимущественно были более крупными ( $12,0 \pm 4,0$   $\mu\text{m}$ ), в то время как на III - IV наблюдается их большой разброс от 3 до 17  $\mu\text{m}$  ( $9,0 \pm 5,0$   $\mu\text{m}$ ). Следует отметить, что при двухмерном измерении, мы получаем как размеры клетки, так и самого узла, на различных уровнях среза, что несколько изменяет показатели. Помимо этого, подготовка материала для светооптических исследований, в отличие от сканирующей электронной микроскопии, ведет к уменьшению размеров объекта. При помощи как сканирующей электронной, так и атомносиловой микроскопии хорошо видно, что связь между опухолевыми клетками часто непрочная, а отростки, которые их соединяют, могут быть менее 0,10  $\mu\text{m}$  в диаметре, но в различных фрагментах объектов значительно, иногда в

десятки раз, превосходить диаметр опухолевых клеток, доходя до 30  $\mu\text{m}$  (рис.1,2).

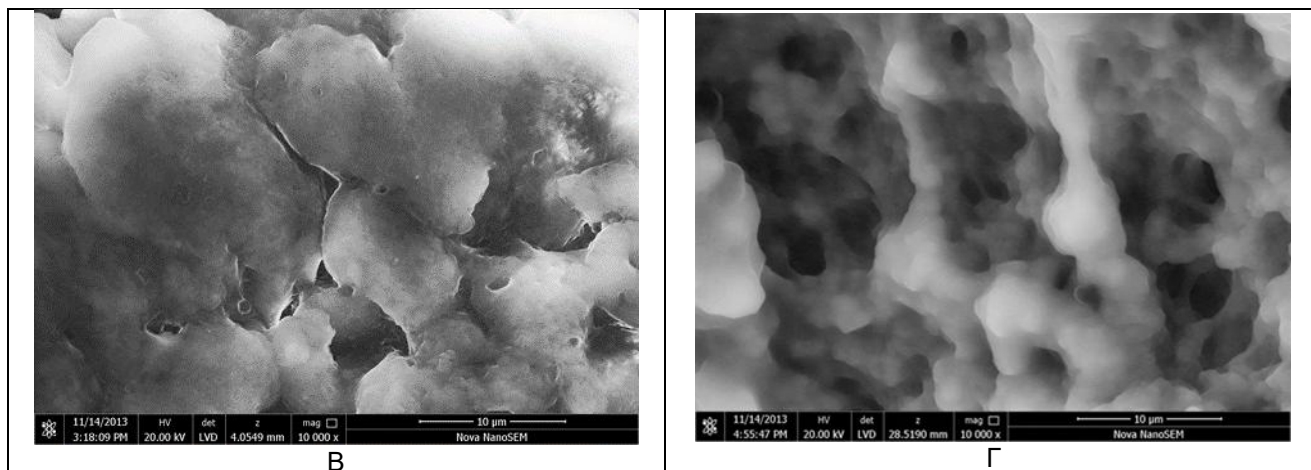
Является интересным тот факт, что крупные с псевдоподиями опухолевые клетки активно контактируют с эритроцитами. При этом при  $T_1N_0M_0$  опухоль уже может представлять собой своеобразную ветвистую структуру, которая своими отросчатыми образованиями, отходящими как бы от основного сегмента, постепенно инвазирует ткань органа. Данные процессы в большей степени проявляют себя на II  $T_{2a-b}N_0M_0$ , когда опухоль с длинными извитыми структурами прорастает в мышечную стенку. Они располагаются на слизистой оболочке и прорастают в подслизистый слой, связаны между собой различных размеров псевдоподиями. Размеры данных образований, а, следовательно, и глубина их проникновения в стенку органа, различные. При этом они составляли: на I стадии  $10,0 \pm 3,0$   $\mu\text{m}$ ; II стадии-  $27 \pm 4,0$   $\mu\text{m}$ ; III стадии-  $90 \pm 15,0$   $\mu\text{m}$ ; IV стадии  $110,0 \pm 20,0$   $\mu\text{m}$ . Причем, на отдельных участках они имели дополнительные разветвления, глубоко и крепко врастая в стенку мочевого пузыря. При дополнительном исследовании было видно, что они также имели атипичную структуру. Этот важный вопрос требует дополнительного изучения.



А

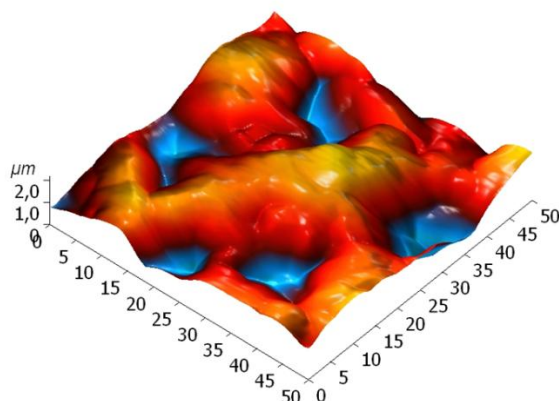
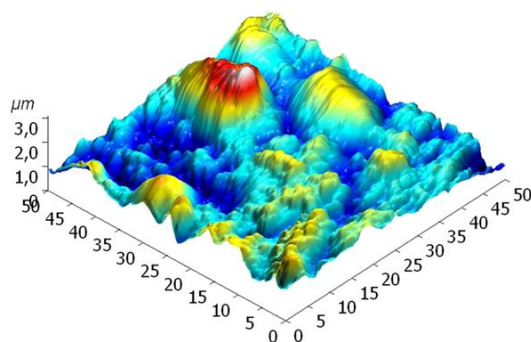


Б



**Рисунок 1** – Фрагмент рака мочевого пузыря. Мужчина. 65 лет. Папиллярный рак инвазивный, стадия III T36 NoM0

Опухоль прорастает мышечную стенку. Скопления опухолевых клеток различного размера (3-12 µм). Структуры соединены между собой как в виде плотных связей (рис. В), так и посредством длинных отростков, превосходящих размеры опухолевых клеток (рис. Г)  
СЭМ. Рис. Б(х5000), В(х10000), Г (х20000) фрагменты рис. А (х1000)



**Рисунок 2** – Фрагмент рака мочевого пузыря. Мужчина. 65 лет. Папиллярный рак инвазивный, стадия III T36 NoM0 Фрагмент опухолевого узла. Скопления опухолевых клеток различного размера (3-15 µм), с различной высотой и не ровной поверхностью. Структуры соединены между собой как в виде плотных связей, так и посредством отростков. АСМ. Трехмерное изображение.

В ряде случаев вокруг скопления опухолевых клеток наблюдаются некротизированные участки. В других местах — ветвистые конгломераты клеток, плотно соединенные друг с другом; местами ветвящиеся опухолевые структуры проникают также через тонкую стенку сосудов, что создает возможность для метастазирования. На эндотелии сосудов формировались опухолевые эмболы. С опухолевыми клетками, более крупными и расположенными преимущественно в конечных отделах, продолжают активно контактировать эритроциты.

#### Выводы.

1. При развитии опухолевого роста в МП на I стадии выявлено упорядоченное расположение опухолевых клеток в виде как скопления структур до десяти клеток, так и значительно большего числа.

2. На I- II стадии опухолевые клетки с псевдоподиями клетки активно контактировали с эритроцитами для получения кислорода, что не наблюдалось при дальнейшем росте с переходом на анаэробный гликолиз.

3. Начиная со II стадии, опухоль уже могла представлять собой своеобразную структуру с компактным верхом, обращенным к полости органа, от которого отходили ветвистые образования, врастающие в стенку. Части данной структуры практически невозможно дифференцировать в двухмерном как световом, так и электронном изображении, так как при этом они выглядят как фрагменты опухоли с соответствующими клетками.

4. Между собой опухолевые клетки часто были связаны псевдоподиями, различными по диаметру и длине часто со слабой связью, что создавало возможность их разрыва и метастазирования. Помимо этого, они проникая через стенку сосудов, создали возможность метастазирования. На эндотелии также формировались опухолевые эмболы.

#### Литература.

1. Белякова Л. И., Шевченко А. Н., Сагакянц А. Б., Филатова Е. В. Маркеры рака мочевого пузыря: их роль и прогностическая значимость (обзор литературы). Онкоурология. 2021 Т. 17 №2. – с. 145-156

2. Гладков О. А., Булычкин П. В., Волкова М. И., Зуков Р. А., Матвеев В. Б., Носов Д. А. Рак мочевого пузыря // Злокачественные опухоли. 2023. №3. – с2-1.

3. Гусниев М.А., Печникова В.В., Гусниев С.А., Гуцин М.Ю., Гюева З.В., Пшихачев А.М., Михалева Л.М. Клинико-

морфологические особенности мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, влияющие на рецидив заболевания. Клиническая и экспериментальная морфология 2021 Т 10. № 3. –с. 39 -46

4. Дзидзария А.Г., Павлов А.Ю., Гафанов Р.А. и др. Современные вопросы молекулярной диагностики рака мочевого пузыря. РМЖ 2019;(2). – с.56–60.

5. Павлова Т.В., Павлова И.А., Лыков Ю.А. Новые сведения о морфогенезе рака мочевого пузыря. Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 4 (148). – с. 56-60.

6. Павлова Т.В., Павлов И.А., Пилькевич Н.Б., Бессмертный Д.В., Марковская В.А. Клинико-морфологические аспекты рака мочевого пузыря в пожилом и старческом возрасте. Врач. – 2022. – Т. 33, № 6. –с. 67-70.

7. Румянцев А.А., Булычкин П.В., Волкова М.И. и соавт. Рак мочевого пузыря. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2). – с. 221–241.

8. Солодкий В.А., Павлов Р.А., Дзидзария А.Г. и др. Наиболее значимые достижения в лекарственной терапии онкоурологических заболеваний в 2020–2021 гг. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(8). –545–547.

9. Erlich A, Zlotta AR. Treatment of bladder cancer in the elderly. Investig Clin Urol. 2016;57 Suppl 1.: S26-35.

10. Clayman RH, Shipley WU, Galland-Girodet S, et al. Outcomes of selective bladder preservation in the elderly treated with conservative surgery and chemoradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;87(2):S83.

11. Chen Z, Zhang Y and Chen T. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio for patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis. Front. Oncol. 2024 14:1463173.

12. Pavlova T.V., Pavlov .I.A., Pilkevich N.B., Pavlova L.A., Goncharov I.Y., Bashuk I.P. Methods of atomic-force microscopy within the scope of research of oncological processes. Virchows Archive : The European Journal of Pathology. – 2017. – Vol. 471, suppl. № 1. – P. S280. – (29th European Congress of Pathology «Pathology for Patient Care», Amsterdam, The Netherlands, 2-6 September 2017).

13. Pavlova T.V., Pavlov .I.A., Pilkevich N.B., Markovskaya V.A. Innovative methods of atomic force microscopy in oncology diagnostics

International Journal of Advanced  
Biotechnology and Research (IJBR). – 2018. – Vol.  
9, № 1. – P. 1056-1060.

14. Poletajew S, Biernacki R,  
Buraczynski P, et al. Patterns of care in patients with

muscle-invasive bladdercancer –  
aretrospectivecohort study. Contemp Oncol (Pozn).  
2016;20(4):341-343.