

УДК 612.428:616-006

БРЫЖЕЕЧНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ ПАРАРЕКТАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ХИМИОПРЕПАРАТОВ

^{1,2,3}Исакова Н.Б., ^{1,2}Старкова Е.В.

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» СО РАМН, Новосибирск;

²Новосибирский государственный университет, Новосибирск;

³ГБУЗ «Новосибирский областной онкологический диспансер»,
Новосибирск, e-mail: nadin-isakova@mail.ru

Цель исследования – выявление характерных морфофункциональных преобразований в брыжеечных лимфатических узлах при моделировании рака прямой кишки экспериментальным животным (крысы Вистар) и цитостатической терапии параректальным путем (5-фторурацил и лейковарин). Спустя 11 мес. после инстилляций химического канцерогена в стенке прямой кишки выявлена злокачественная эпителиальная опухоль – диморфный рак. В условиях роста злокачественной опухоли прямой кишки в брыжеечных лимфатических узлах выявлены признаки значительных изменений структурно-клеточной организации, активации процессов пролиферации и бласттрансформации в зонах, ответственных за клеточное и гуморальное звенья иммунитета. Подобные преобразования имели место на фоне внутриузлового перераспределения лимфы в корковые промежуточные синусы, что и повлияло на изменения цитоархитектоники в зонах органа, ответственных за процессы детоксикации и противоопухолевую резистентность. В условиях параректального способа введения химиопрепаратов наблюдалось сохранение активности процессов пролиферации и бласттрансформации в герминативных центрах и паракортикальной зоне, на фоне более выраженного лимфонополнения корковых промежуточных синусов. В мозговых тяжах наблюдалось увеличение числа средних лимфоцитов, однако сокращение числа созревающих форм плазматических клеток. Отмечается относительная равномерность структурно-клеточных преобразований в 1 и 2 брыжеечных лимфатических узлах. Транспортная функция брыжеечных лимфатических узлов не увеличилась.

Ключевые слова: моделируемый рак прямой кишки, лимфатические узлы, локальная химиотерапия

MESENTERIC LYMPH NODES WHEN MODELING FOR CANCER OF THE RECTUM, IN CONDITION INTRAPERITONEAL INJECTION OF CHEMOTHERAPY DRUG

^{1,2,3}Isakova N.B., ^{1,2}Starkova E.V.

¹Federal state budgetary institution «Research Institute of a Clinical and Experimental Limfologiya»
of the Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Science, Novosibirsk;

²Novosibirsk state university, Novosibirsk;

³Health care state budgetary institution «Novosibirsk regional oncological clinic», Novosibirsk,
e-mail: nadin-isakova@mail.ru

The purpose of research – identifying characteristic morphological and functional changes in the mesenteric lymph nodes in the simulation of colorectal cancer in experimental animals (Wistar rats) and cytostatic therapy by intraperitoneal route (5-fluorouracil and leykovarin). After 11 months. after instillation of a chemical carcinogen in the wall of the rectum revealed a malignant epithelial tumor – dimorphic cancer. With the growth of malignant tumors of the rectum in the mesenteric lymph nodes showed signs of significant structural changes in the organization of the cell, activation of proliferation and blast transformation in the areas responsible for cellular and humoral immunity. Such transformations have taken place against the background of intrasite redistribution of lymph in the intermediate cortical sinuses, which was reflected on the changes in the areas of titoarhitekoni organ responsible for detoxification processes and antitumor resistance. In the conditions of a pararectal way of introduction chemotherapy drug preservation of activity of processes of proliferation and a blasttransformation in the germinativny centers and a parakortikalny zone, against more expressed limfonapolneniye of cortical intermediate sine was observed. In brain тяжах the increase in number of average lymphocytes, however, reduction of number of ripening forms of plasmatic cages was observed. Relative uniformity of structural and cellular transformations in 1 and 2 bryzheechny lymph nodes is noted. Transport function of bryzheechny lymph nodes didn't increase.

Keywords: modelled cancer of a rectum, lymph nodes, local chemotherapy

В структуре заболеваемости и смертности среди онкологических заболеваний рак прямой кишки занимает ведущие позиции. В последнее время отмечается прирост абсолютного числа заболевших колоректальным раком [1], что указывает на высокую социальную значимость проблем диагностики и необходимость поиска новых способов лечения пациентов с раком прямой кишки.

Лечение рака прямой кишки, особенно у больных с распространенной стадией заболевания, является комплексным и включает радикальную операцию с удалением органа и прилегающей жировой клетчатки и лучевую терапию в сочетании с химиотерапией [2]. Противоопухолевые препараты вводят внутривенно, что сопровождается побочными эффектами, связан-

ными с параллельным влиянием цитостатиков на активно пролиферирующие и быстро обновляющиеся клеточные системы [3]. В ряде случаев для повышения эффективности и уменьшения побочных эффектов цитостатической терапии используют другие способы доставки химиопрепаратов, как, например, регионарное введение [4], что позволяет увеличить их местную концентрацию [5] и снизить вероятность появления нежелательных эффектов, связанных с токсическим влиянием на организм в целом за счет абсорбции медикаментов напрямую тканью опухоли [6].

Структурно-клеточные изменения отдаленных от первичного опухолевого узла брыжеечных лимфатических узлов при моделируемом раке прямой кишки в условиях проведения регионарной цитостатической терапии является проявлением комплексного ответа лимфатической системы на такое воздействие. Изучение брыжеечных лимфатических узлов позволит оценить влияние локальной противоопухолевой терапии на звенья лимфатической системы и их способность к сохранению барьерно-детоксикационной функции, обеспечивающей противоопухолевую резистентность и предотвращающей генерализацию эндотоксикоза.

Цель исследования – выявить характерные особенности структурной организации брыжеечных лимфатических узлов в условиях роста злокачественной опухоли прямой кишки при параректальном пути введения химиопрепаратов.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 30 экспериментальных животных – крысах-самцах популяции Wistar с массой 300–400 г (НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск). Все эксперименты выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом Минздрава СССР № 577 от 12.08.77 г. Эксперименты выполнены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского Сообщества (86/609/ЕС).

У крыс-самцов индуцировали экспериментальную опухоль толстой кишки путем интравенных инстилляций химического канцерогена N-метил-N-нитрозомочевина (МНМ). Вводили по 4 мг МНМ в 0,5 мл изотонического раствора натрия хлорида один раз в неделю в течение 4 недель (всего 4 инстилляций) [2].

Определены экспериментальные группы:

1. Интактные животные (10 животных).
2. Животные с индуцированной опухолью прямой кишки, без лечения (10 животных).
3. Животные с индуцированной опухолью прямой кишки, леченные по схеме Мейо, параректальное введение (10 животных).

Химиотерапию экспериментальным животным проводили по схеме Мейо [2]: 5-фторурацил и лейковарин спустя 11 мес. после инстилляций МНМ

в дозе, рассчитанной на кг веса животного. Введение цитостатиков осуществлялось тремя курсами (3 дня каждую неделю) в дозе 0,1 мг лейковарина и 0,1 мг фторурацила параректальным путем.

Забор материала у животных проводился спустя 11 месяцев после инстилляций канцерогена, верификации роста опухоли и окончания курсов химиотерапии под эфирным наркозом. Для гистологического исследования забирали ткань опухоли, краниальные брыжеечные лимфатические узлы, расположенные вдоль краниальной брыжеечной артерии и ее ветвей делили на центральные (проксимальные и дистальные) и периферические [8]. Забирали околоободочные брыжеечные лимфатические узлы (центральные дистальные), залегающие в вентральном (№ 1) и дорзальном (№ 2) концах корневого тела в общем корне брыжейки восходящей ободочной и тонкой кишки.

По стандартной гистологической методике выполняли проводку материала, заливали объекты исследования в парафиновые блоки, с которых делали гистологические срезы толщиной 5–7 мкм. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином и азур II-эозином. Гистологические препараты изучали на световых микроскопах NIKON (Япония), МБС-10 при увеличении 32, 400 и 1000 раз, с помощью окулярной тестовой системы производили морфометрию срезов и подсчет клеточных элементов в опухоли и отдельных структурно-функциональных зонах лимфатических узлов. Статистическую обработку данных проводили с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок и определяли значимость различий (p – стандартная ошибка среднего). Критический уровень значимости в данном исследовании принимался $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех экспериментальных животных спустя 11 месяцев после инстилляций химического канцерогена N-метил-N-нитрозомочевина в стенке прямой кишки выявлена злокачественная эпителиальная опухоль: сочетание умеренно дифференцированной аденокарциномы и плоскоклеточного ороговевающего рака (диморфный рак) с преобладанием железистого компонента. Макроскопически опухоль была представлена экзофитным бугристым образованием на широком основании, иногда это была опухоль язвенно-инфильтративного характера с распространением на кожу вокруг ануса. Микроскопически опухоль представлена хаотично расположенными тубулярными (железистыми) структурами, выстланными полиморфными клетками с эксцентрично расположенными гиперхромными ядрами, вакуолизацией цитоплазмы (рис. 1). Имеются участки опухоли с плоскоклеточной дифференцировкой, встречаются «луковицы» ороговения, и роговые кисты. Отмечается инфильтрирующий рост за пределы слизистой прямой кишки в подслизистый и мышечный слой, а иногда – в окружающую жировую клетчатку.

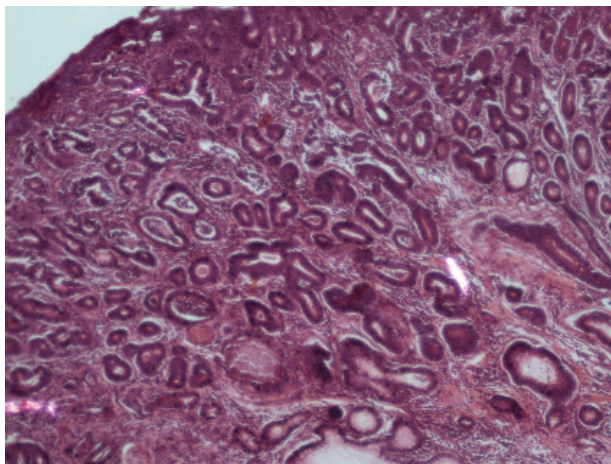


Рис. 1. Ткань опухоли в стенке прямой кишки у крыс. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Ув. 10×40

В условиях регионарной химиотерапии лечебный патоморфоз наблюдался как в эпителиальном, так и в стромальном компонентах, однако с преимущественным сохранением самой структуры опухоли. Эпителлиальные клетки, представляющие субстрат опухоли, увеличены в размерах, отмечается выраженная вакуолизация цитоплазмы, появление «размытости» контуров отдельных клеток. Имело место увеличение размеров ядер, ослабление интенсивности их окраски. Контур желез часто прерывистый, «разорван», в просвете слизистое содержимое с примесью большого количества нейтрофильных лейкоцитов. В строме опухоли – очаговая и диффузная воспалительная инфильтрация в виде лимфоидных клеток различной степени зрелости, плазматических клеток, макрофагов, нейтрофильных лейкоцитов. Встречаются фокусы некрозов и кровоизлияний, местами – обширные. В участках погибшей паренхимы отмечаются очаги созревающей грануляционной ткани. Исследование лечебного патоморфоза опухоли выявило наличие 2-х способов гибели раковых клеток – некроза и апоптоза.

В условиях роста экспериментальной злокачественной опухоли прямой кишки в первом и втором брыжеечных лимфатических узлах отмечались признаки фолликулярной гиперплазии с увеличением доли герминативных центров (на 56,42%, ($p < 0,001$) и на 61,74%, ($p < 0,001$) соответственно) и зоны мантии (на 64,34%, ($p < 0,001$) и на 61,02%, ($p < 0,001$) соответственно) (табл. 1). Увеличение размеров герминативных центров сопровождалось ростом числа клеток на стадии митотического деления, лимфобластов и средних лимфоцитов и сокращением числа зрелых

лимфоцитов (табл. 2). Описанные изменения свидетельствуют об активации процессов клеточной пролиферации и бласттрансформации в условиях антигенной стимуляции в герминативных центрах. Во втором органе число макрофагов оказалось ниже контрольных значений на 22,96% ($p < 0,01$).

В условиях параректального пути введения химиопрепаратов в обоих брыжеечных лимфатических узлах относительная площадь герминативных центров вторичных лимфоидных узелков увеличилась на 21,88% ($p < 0,01$) и на 29,24% ($p < 0,001$) соответственно), что сопровождалось усилением пролиферативной активности клеток, увеличением числа лимфобластов и средних лимфоцитов. В пользу активизации процессов бласттрансформации в герминативных центрах указывает факт увеличения содержания моноцитарных макрофагов и ретикулярных клеток как антигенпрезентирующих клеток. Рост числа низкодифференцированных форм лимфоидных клеток в герминативных центрах сопровождался сокращением количества зрелых лимфоцитов (на 17,35% ($p < 0,001$) и на 17,76% ($p < 0,001$) соответственно). Доля мантийной зоны во 2-м лимфатическом узле сократилась.

Развитие злокачественной опухоли прямой кишки привело к увеличению удельных размеров межфолликулярной зоны в обоих брыжеечных лимфатических узлах. Морфометрические показатели паракортикальной зоны первого органа статистически значимо выросли (на 30,66% $p < 0,001$), а во втором органе наблюдается тенденция к увеличению. Паракортикальная гиперплазия сопровождалась увеличением числа иммунобластов и средних лимфоцитов (табл. 2).

Такие преобразования свидетельствуют об активации процессов бласттрансформации в этой зоне брыжеечных лимфатических узлов. Увеличение макрофагальной активности в первом органе – в доказательство вышесказанного. Число зрелых лимфоци-

тов оказалось ниже такового в I группе животных, что свидетельствует о том, что на данный момент идет активное использование ранее накопленных клеток, и зрелые Т-лимфоциты расходуются в процессах иммунного ответа вне органа [12] (табл. 2).

Таблица 1

Относительные площади структурно-функциональных зон брыжеечных лимфатических узлов в условиях роста экспериментальной злокачественной опухоли прямой кишки ($M \pm m$) %

Структурно-функциональные зоны	1 группа животных (n = 10), первый и второй брыжеечные л.у.	2 группа животных (n = 10), первый и второй брыжеечные л.у.	3 группа животных (n = 10), первый и второй брыжеечные л.у.
Герминативный центр	2,07 ± 0,16 1,5 ± 0,17	4,75 ± 0,46* 3,92 ± 0,22*	6,08 ± 0,17● 5,54 ± 0,29●
Мантийная зона	1,99 ± 0,14 2,14 ± 0,11	5,58 ± 0,62* 5,49 ± 0,58*	5,19 ± 0,32 4,27 ± 0,28●
Вторичные лимфоидные узелки	4,05 ± 0,16 3,64 ± 0,16	10,33 ± 0,69* 9,42 ± 0,9*	11,27 ± 0,28 9,81 ± 0,34
Первичные лимфоидные узелки	7,87 ± 0,29 8,23 ± 0,32	4,81 ± 1,21* 2,72 ± 0,26*	3,59 ± 0,17 2,77 ± 0,16
Межузелковая зона	2,78 ± 0,08 2,69 ± 0,15	6,23 ± 0,71* 5,36 ± 0,53*	9,35 ± 0,46● 7,04 ± 0,45●
Паракортикальная зона	25,99 ± 1,15 22,55 ± 0,99	37,48 ± 2,86* 26,42 ± 2,54	26,94 ± 1,59● 26,79 ± 2,35
Мозговые тяжи	22,81 ± 0,71 24,21 ± 1,59	16,05 ± 1,56* 25,21 ± 4,33	22,22 ± 1,98● 24,55 ± 1,44
Мозговые синусы	29,41 ± 2,18 29,83 ± 1,37	16,05 ± 1,62* 23,49 ± 3,17	14,39 ± 0,85 18,49 ± 1,77
Краевой синус	2,62 ± 0,13 3,64 ± 0,21	3,72 ± 0,1* 3,05 ± 0,42	4,08 ± 0,19 3,37 ± 0,23
Корковый промежуточный синус	1,03 ± 0,14 1,5 ± 0,09	1,93 ± 0,23* 1,71 ± 0,2	3,12 ± 0,32● 2,84 ± 0,55●
Капсула и трабекулы	3,41 ± 0,17 3,72 ± 0,12	3,4 ± 0,15 2,62 ± 0,25*	5,04 ± 0,24● 4,34 ± 0,17●
Корковое вещество	40,69 ± 1,86 37,1 ± 1,62	58,86 ± 3,58* 43,92 ± 3,99	51,16 ± 1,81 46,41 ± 2,16
Мозговое вещество	52,23 ± 1,78 54,04 ± 1,62	32,09 ± 2,02* 48,71 ± 7,42	36,61 ± 1,73 43,04 ± 1,86
В-зависимая зона	37,52 ± 2,09 38,77 ± 2,09	37,42 ± 3,5 42,71 ± 5,66	46,44 ± 2,1● 44,16 ± 2,46
Т-зависимая зона	28,72 ± 1,17 25,24 ± 0,94	44,07 ± 3,72* 31,78 ± 3,03*	36,29 ± 1,94 33,83 ± 2,76
Корково/мозговой индекс	0,78 ± 0,02 0,69 ± 0,02	1,83 ± 0,09 0,9 ± 0,01	1,39 ± 0,03 1,08 ± 0,02

Примечание:

- * – отличия достоверны по сравнению с 1-й группой животных при $P < 0,05$;
- – отличия достоверны по сравнению со 2-й группой животных при $P < 0,05$.

В условиях параректального способа введения химиопрепаратов относительная площадь межузелковой зоны возросла в обоих органах (на 33,37% ($p < 0,01$) в 1-м органе, на 23,86% ($p < 0,05$) – во 2-м). Размеры паракортикальной зоны сократились в первом лимфатическом узле (на 28,12% $p < 0,01$). Стоит отметить, что

относительная площадь этой структурной единицы в группе животных без лечения в первом брыжеечном лимфатическом узле изначально выше, чем во втором. В паракортикальной зоне обоих органов отмечаются признаки усиления пролиферативной активности клеток и активации процессов бласттрансформации: число клеток на ста-

дии митотического деления, число низко- дифференцированных форм лимфоидных клеток, а именно иммунобластов и средних лимфоцитов, статистически значимо увеличилось (табл. 2). В доказательство активации иммунологических процессов в паракортикальной зоне брыжеечных лимфатических узлов указывает факт увеличения доли макрофагов и ретикулярных клеток как антигенпрезентирующих (рис. 2). Сокращение

относительного числа зрелых лимфоцитов связано с их активным выходом в периферическую циркуляцию с последующим участием в иммунных процессах. Таким образом, параректальное введение химиопрепаратов характеризовалось не только сохранением процессов пролиферации и бласттрансформации в паракортикальной зоне отдаленных от первичной опухоли лимфатических узлов, но и усилении их активности.

Таблица 2

Цитоархитектоника структурно-функциональных зон брыжеечных лимфатических узлов самцов крыс линии Вистар в условиях роста экспериментальной злокачественной опухоли прямой кишки ($M \pm m$) %

Клеточные элементы	1 группа животных ($n = 10$), первый и второй брыжеечные л.у.	2 группа животных ($n = 10$), первый и второй брыжеечные л.у.	3 группа животных ($n = 10$), первый и второй брыжеечные л.у.
1	2	3	4
Герминативный центр вторичных лимфоидных узелков			
Иммунобласты	6,36 ± 0,29 7,46 ± 0,41	11,24 ± 0,29* 9,86 ± 0,27*	13,67 ± 0,35● 16,04 ± 0,62●
Средние лимфоциты	15,79 ± 0,52 13,65 ± 0,55	21,43 ± 0,68* 18,98 ± 0,63*	25,71 ± 1,0● 21,02 ± 0,99
Малые лимфоциты	67,25 ± 1,48 69,72 ± 1,22	56,09 ± 1,18* 61,55 ± 1,79*	46,36 ± 1,88● 50,62 ± 1,51●
Макрофаги	4,43 ± 0,31 4,05 ± 0,26	3,84 ± 0,21 3,12 ± 0,15*	4,9 ± 0,31● 4,29 ± 0,29●
Ретикулярные клетки	3,08 ± 0,3 2,77 ± 0,34	3,31 ± 0,25 2,87 ± 0,15	4,61 ± 0,32● 3,32 ± 0,2
Клетки с фигурами митозов	3,08 ± 0,3 2,35 ± 0,34	4,1 ± 0,16* 3,62 ± 0,15*	4,76 ± 0,32 4,7 ± 0,34●
Паракортикальная зона			
Иммунобласты	1,86 ± 0,11 1,19 ± 0,15	2,86 ± 0,12* 3,48 ± 0,15*	3,96 ± 0,22● 4,69 ± 0,23●
Средние лимфоциты	5,01 ± 0,26 4,49 ± 0,18	9,57 ± 0,37* 11,06 ± 0,47*	12,16 ± 0,64● 12,05 ± 0,54
Малые лимфоциты	87,85 ± 1,29 89,27 ± 1,1	82,09 ± 0,93* 80,17 ± 1,2*	76,98 ± 1,53● 75,91 ± 1,68●
Макрофаги	1,76 ± 0,2 2,02 ± 0,16	2,55 ± 0,14* 2,13 ± 0,12	2,95 ± 0,17 3,25 ± 0,22●
Ретикулярные клетки	2,51 ± 0,22 2,48 ± 0,21	2,47 ± 0,09 2,53 ± 0,09	3,32 ± 0,16● 3,44 ± 0,17●
Тучные клетки	1,02 ± 0,18 0,55 ± 0,12	0,46 ± 0,09* 0,63 ± 0,09	0,65 ± 0,14 0,67 ± 0,15
Мозговые тяжи			
Средние лимфоциты	2,53 ± 0,19 2,69 ± 0,15	3,84 ± 0,25* 3,64 ± 0,19*	5,19 ± 0,29● 5,36 ± 0,24●
Малые лимфоциты	23,79 ± 0,65 25,53 ± 0,71	22,09 ± 0,91 21,51 ± 0,78*	21,97 ± 0,81 23,04 ± 0,99
Иммунобласты	3,05 ± 0,13 3,63 ± 0,22	3,67 ± 0,17* 3,73 ± 0,17	3,26 ± 0,19 3,67 ± 0,24
Незрелые плазмоциты	15,37 ± 0,54 13,93 ± 0,49	16,59 ± 0,55 19,78 ± 0,46*	12,72 ± 0,63● 11,92 ± 0,47●
Зрелые плазмоциты	49,68 ± 0,82 48,36 ± 0,94	45,42 ± 0,94* 43,45 ± 0,71*	47,61 ± 1,13 47,37 ± 1,03●
Макрофаги	1,16 ± 0,17 1,52 ± 0,22	2,71 ± 0,11* 2,6 ± 0,11	2,85 ± 0,16 2,88 ± 0,19

Окончание табл. 2

1	2	3	4
Ретикулярные клетки	2,84 ± 0,19 2,93 ± 0,22	2,88 ± 0,09 2,78 ± 0,14	3,15 ± 0,19 2,68 ± 0,15
Клетки с фигурами митозов	1,58 ± 0,16 1,41 ± 0,21	2,79 ± 0,1* 2,52 ± 0,11*	3,26 ± 0,19● 3,08 ± 0,16●
Мозговые синусы			
Средние лимфоциты	3,76 ± 0,33 4,51 ± 0,22	4,82 ± 0,14* 5,19 ± 0,21*	3,85 ± 0,16● 3,83 ± 0,19●
Малые лимфоциты	54,01 ± 1,74 52,94 ± 1,16	46,19 ± 0,96* 41,91 ± 0,75*	41,73 ± 0,97● 36,78 ± 0,91●
Иммунобласты	1,38 ± 0,2 1,38 ± 0,16	2,45 ± 0,1* 2,52 ± 0,16*	2,45 ± 0,16 2,67 ± 0,19
Незрелые плазмоциты	2,76 ± 0,22 3,0 ± 0,26	6,57 ± 0,22* 6,2 ± 0,24*	7,61 ± 0,29● 8,37 ± 0,35●
Зрелые плазмоциты	31,7 ± 0,85 32,67 ± 0,69	34,01 ± 0,85 38,56 ± 1,05*	38,49 ± 0,64● 42,29 ± 1,25●
Макрофаги	1,38 ± 0,16 1,75 ± 0,22	2,28 ± 0,12* 2,09 ± 0,16	2,28 ± 0,12 2,23 ± 0,17
Ретикулярные клетки	3,76 ± 0,24 3,0 ± 0,22	2,89 ± 0,13* 2,77 ± 0,17	2,79 ± 0,14 2,94 ± 0,21
Тучные клетки	1,25 ± 0,12 0,75 ± 0,16	0,79 ± 0,13* 0,75 ± 0,13	0,79 ± 0,16 0,89 ± 0,15

Примечание:

- * – отличия достоверны по сравнению с 1-й группой животных при $P < 0,05$;
- – отличия достоверны по сравнению со 2-й группой животных при $P < 0,05$.

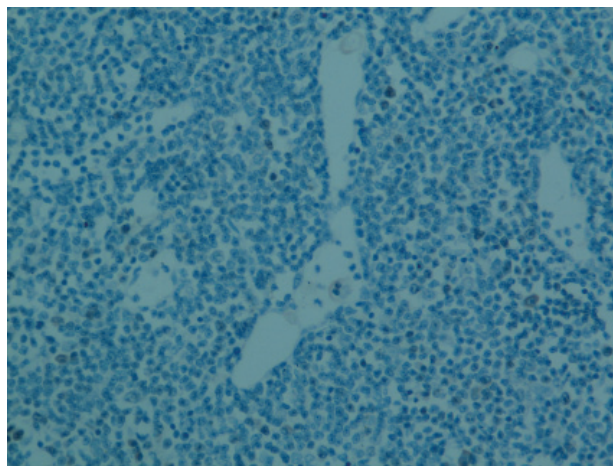


Рис. 2. Брыжеечный лимфатический узел. Паракортикальная гиперплазия. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Ув. 10×40

Развитие злокачественной опухоли прямой кишки привело в первом брыжеечном лимфатическом узле к сокращению относительной площади мозговых тяжей на 29,64% ($p < 0,001$), что, однако, сопровождалось статистически значимым увеличением числа средних лимфоцитов, плазмобластов, незрелых плазмоцитов и макрофагов (табл. 1, 2). Во втором органе в отсутствие изменений размеров изучаемой зоны имело место увеличение числа средних лимфоцитов и незрелых плазмоцитов. В мозговых тяжах обоих брыжеечных лимфатических узлов

отмечается рост пролиферативной активности клеток (на 43,37% ($p < 0,001$) в 1-м органе и на 44,08% ($p < 0,001$) – во 2-м). Увеличение числа низкокодифференцированных и промежуточных форм плазматических клеток сопровождалось сокращением числа зрелых плазмоцитов.

Параректальное введение химиопрепаратов привело к увеличению доли мозговых тяжей в первом брыжеечном лимфатическом узле на 27,77% ($p < 0,05$), при этом соответствующие параметры во втором органе значимо не изменились. В клеточной

популяции изучаемой структурной единицы обоих брыжеечных лимфатических узлов возросла доля средних лимфоцитов (на 26,01% ($p < 0,001$) и на 32,09% ($p < 0,001$) соответственно). Процентное содержание незрелых плазматических клеток статистически значительно сократилось относительно показателей группы нелеченных животных, а зрелых плазматических клеток – возросло во втором органе и отмечается тенденция к увеличению в первом. Сокращение числа созревающих форм плазматических клеток в мозговых тяжах указывает на подавление активности иммунологических процессов в этой зоне [9].

В условиях роста злокачественной опухоли прямой кишки относительные размеры мозговых синусов в первом брыжеечном лимфатическом узле сократились на 45,43% ($p < 0,001$), а краевого и коркового промежуточного синусов – увеличились (на 29,57% ($p < 0,001$) и на 46,63% ($p < 0,001$) соответственно). Такие изменения свидетельствуют об активном прямом пути транспорта лимфы, однако более выраженном лимфонополнении корковых промежуточных синусов, что и повлияло на изменения цитоархитектоники в этой и других структурных зонах органа. Во втором брыжеечном лимфатическом узле имелась тенденция к уменьшению размеров мозговых синусов и отсутствие изменений со стороны краевого и коркового промежуточного синусов.

В мозговых синусах отмечаются признаки цитоза: увеличение процентного содержания средних лимфоцитов, всех форм плазматических клеток, макрофагов. Доля ретикулярных и тучных клеток в мозговых синусах первого брыжеечного лимфатического узла статистически значимо сократилась. В обоих органах уменьшилось число зрелых лимфоцитов (табл. 2).

В ответ на проводимую химиотерапию при параректальном пути введения препаратов в первом и втором органах отмечалось увеличение размеров корковых промежуточных синусов (на 38,14%, ($p < 0,01$) в 1-м и на 39,79%, ($p < 0,1$) во 2-м) по сравнению с показателями во 2-й группе животных. Размеры мозговых и краевых синусов значимо не изменились. Более выраженное лимфонополнение корковых промежуточных синусов оказало влияние на лимфоидную ткань, соприкасающуюся с ними (паракортикальная зона и герминативные центры), где напряженность иммунологических реакций оказалась более выраженной, на что указывают признаки усиления пролиферативной активности клеток и активации процессов бласттрансформации,

увеличения количества макрофагов и ретикулярных клеток, как антигенпрезентирующих клеток.

В мозговых синусах первого и второго органов имело место сокращение числа средних и малых лимфоцитов. Относительное количество незрелых плазматических и зрелых плазматических клеток в мозговых синусах увеличилось.

Структурные изменения брыжеечных лимфатических узлов в условиях развития злокачественной опухоли прямой кишки привели к увеличению доли коркового вещества и сокращению доли мозгового вещества (в первом органе эти изменения являются статистически значимыми). Относительные размеры зоны, населенной преимущественно В-лимфоцитами, не изменились, а размеры зоны, ответственной за рост и дифференцировку Т-лимфоцитов, статистически значимо увеличились (табл. 1).

В условиях параректального введения химиопрепаратов микроанатомические преобразования брыжеечных лимфатических узлов в итоге не привели к значимым изменениям размеров коркового и мозгового вещества. В результате проведенной химиотерапии размеры зоны, населенной преимущественно В-лимфоцитами, увеличились в первом брыжеечном лимфатическом узле на 19,42% ($p < 0,05$). Отмечается тенденция к увеличению размеров изучаемой структурной единицы и в первом органе. Относительная площадь Т-зависимой зоны не претерпела достоверно значимых изменений.

В условиях развития рака прямой кишки корково-мозговой индекс для первого брыжеечного лимфатического узла составил 1,83 соответственно по морфотипу с фрагментированного (в группе интактных животных) он меняется на компактный. Второй брыжеечный лимфатический узел остался узлом фрагментированного морфотипа. В группе с параректальным введением цитостатиков корково-мозговой индекс для первого лимфатического узла составил 1,39, а для второго – 1,08.

Заключение

В условиях роста злокачественной опухоли прямой кишки в брыжеечных лимфатических узлах выявлены признаки значительных изменений структурно-клеточной организации, активации процессов пролиферации и бласттрансформации в зонах, ответственных за клеточное и гуморальное звенья иммунитета, признаки плазматизации мозговых тяжей, выраженного синусного цитоза. Подобные преобразования имели место на фоне внутриузлового

перераспределения лимфы в корковые промежуточные синусы, что и повлияло на изменения citoархитектоники в зонах органа, ответственных за процессы детоксикации и противоопухолевую резистентность.

В условиях параректального способа введения химиопрепаратов наблюдалось сохранение активности процессов пролиферации и бласттрансформации в герминативных центрах и паракортикальной зоне, на фоне более выраженного лимфонополнения корковых промежуточных синусов. В мозговых тяжах наблюдалось увеличение числа средних лимфоцитов, однако сокращение числа созревающих форм плазматических клеток. Отмечается относительная равномерность структурно-клеточных преобразований в 1 и 2 брыжеечных лимфатических узлах. Транспортная функция брыжеечных лимфатических узлов не увеличилась.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – т. 21, № 2 (80) (прил 1).
2. Канаев С.В. Химиолучевое лечение рака прямой кишки // Практическая онкология. – 2002. – Т 3. – № 2. – С. 123–129.
3. Сакаева Д. Д. Оптимизация химиотерапии злокачественных опухолей (предупреждение и коррекция осложнений): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Уфа, 2004.
4. Локальная химиотерапия от эксперимента в клинику / В.А. Лиходед, Ф.Ш. Зайнуллин, Р.Ш. Ишмуратова и др. // Креативная онкология и хирургия. – 2009. – № 2. – С. 37–38.
5. Collins JM, Dedrick RL; Pharmacokinetics of anticancer drugs Pharmacologic principles of cancer treatment; edited by Chabner W, Saunder B, Philadelphia: 77–79, 1982.
6. Kerr D.J. Introduction: Pharmacokinetic Basis of regional chemotherapy: Regional chemotherapy – Theory and Practice, Amsterdam. 2000. P. 1–8.
7. Narisawa T., Sato M., Tani M. et al. Inhibition of development of methylnitrosourea-induced rat colon tumors by indomethacin treatment // Cancer Res. – 1981. – Vol. 41. – P. 1954–1957.
8. Петренко В.М. Топография брыжеечных лимфатических узлов белой крысы // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 9 – С. 44–48.
9. Бородин Ю.И., Труфакин В.А., Трясучев П.М. Регионарные особенности клеточного состава различных зон лимфатических узлов взрослого человека // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1985. – Т. 88. – № 4. – С. 76–78.
10. Функциональная морфология иммунной системы / Ю.И. Бородин, В.Н. Григорьев, А.Ю. Летягин и др. – Новосибирск: Наука, 1987. – 238 с.

11. Бородин Ю.И., Григорьев В.Н. Лимфатический узел при циркуляторных нарушениях. – Новосибирск: Изд-во «Наука», 1986. – 272 с.

12. Кадагидзе З.Г. Иммунодиагностика и иммунотерапия опухолей // Вестник РАМН. – 1999. – № 5. – С. 19–22.

References

1. Davydov M.I., Axel E.M. Bulletin of ROSC N.N. Blokhin in RAMS, vol. 21, no. 2 (80) (Addendum 1), 2010.
2. Kanaev S.V. Chemical and radiation treatment for rectal cancer. Practical Oncology. 2002. T 3. no. 2. pp. 123–129.
3. Sakaeva D.D. Optimization of chemotherapy of malignant tumors (prevention and correction of complications): Ufa, 2004.
4. Likhoded V.A., Zainullin P.C., Ishmuratova P.Sh., etc. Local chemotherapy from the experiment clinic. Creative oncology and surgery, 2009. no. 2. pp. 37–38.
5. Collins JM, Dedrick RL; Pharmacokinetics of anticancer drugs Pharmacologic principles of cancer treatment; edited by Chabner W, Saunder B, Philadelphia: 77–79, 1982.
6. Kerr D.J. Introduction: Pharmacokinetic Basis of regional chemotherapy: Regional chemotherapy – theory and practice, Amsterdam. 2000. pp. 1–8.
7. Narisawa T., M. Sato, M. et al Tani. Inhibition of development of methylnitrosourea-induced rat colon tumors by indomethacin treatment. Cancer Res. 1981. Vol. 41. pp. 1954–1957.
8. Petrenko V.M. Topography mesenteric lymph nodes white rat. Successes of modern natural Sciences. 2011. no. 9, pp. 44–48.
9. Borodin Y.I., Truphacin V.A., Tryasuchev P.M. Regional specific features of cellular composition of various zones of the lymph nodes in the adult human. Archives of anatomy, histology and embryology. 1985. T. 88. no. 4. pp. 76–78.
10. Borodin Y.I. Functional morphology of the immune system / Y.I. Borodin, V.N. Grigoryev, A.Y. Letyagin, etc. Novosibirsk: Nauka, 1987. 238.
11. Borodin Y.I., Grigoryev V.N. Lymph node in case of circulatory disorders. Novosibirsk: Publishing house «Science», 1986. 272 p.
12. Kadagidze Z.G. Immunodiagnostics and immunotherapy tumors. Vestnik RAMS. 1999. no. 5. pp. 19–22.

Рецензенты:

Голубева И.А., д.м.н., профессор кафедры анатомии, ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск;

Бгатова Н.П., д.б.н., профессор, зав. лабораторией ультраструктурных исследований, ФГБУ «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии» СО РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 12.07.2013.