

induce apoptosis in Barrett's esophageal adenocarcinoma cells // Am. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103. №4. – P.825-837.

52. Oyama K., Fujimura T., Ninomiya I., et al. A COX-2 inhibitor prevents the esophageal inflammation-metaplasia-adenocarcinoma sequence in rats // Carcinogenesis. – 2005. – Vol. 26. – P.565-570.

53. Pace F., Tonini M., Pallotta S., et al. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand' // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 26. – P.195-204.

54. Peters J.H., Avisar N. The molecular pathogenesis of Barrett's esophagus: common signaling pathways in embryogenesis metaplasia and neoplasia // J. Gastrointest. Surg. – 2010. – Vol. 14. Suppl. 1. – S.81-87.

55. Peters F.T., Ganesh S., Kuipers E.J., et al. Endoscopic regression of Barrett's esophagus during omeprazole treatment: a randomized double blind study // Gut. – 1999. – Vol. 45. – P.489-494.

56. Sarella A.I., Hick D.G., Verbeke C.S., et al. Persistent acid and bile reflux in asymptomatic patients with Barrett esophagus receiving proton pump inhibitor therapy // Arch. Surg. – 2004. – Vol. 139. №5. – P.547-551.

57. Savarino E., Tutuian R., Zentilin P., et al. Characteristics of Reflux Episodes and Symptom Association in Patients With

Erosive Esophagitis and Nonerosive Reflux Disease: Study Using Combined Impedance-pH Off Therapy // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105. – P.1053-1061.

58. Sjöstedt S., Befrits R., Sylvan A., et al. Daily treatment with esomeprazole is superior to that taken on-demand for maintenance of healed erosive oesophagitis // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 22. – P.183-191.

59. Triadafilopoulos G., Kaur B., Sood S., et al. The effects of esomeprazole combined with aspirin or rofecoxib on prostoglandin E 2 in patients with Barrett's esophagus // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 23. – P.997-1005.

60. Tsai H.H., Chapman R., Shepherd A., et al. Esomeprazole 20 mg on-demand is more acceptable to patients than continuous lansoprazole 15 mg in the long-term maintenance of endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux patients: the COMMAND Study // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 20. – P.657-665.

61. Tytgat G.N., McColl K., Tack J. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 27. – P.249-256.

62. Vakil N., van Zanten S., Kahrilas P., et al. The Montreal Definition and Classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterology. – 2006. – Vol. 101. – P.1900-1920.

Информация об авторе: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней, e-mail: alek-a@mail.ru Онучина Елена Владимировна – ассистент кафедры, к.м.н.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ИСАКОВА Н.Б., АСТАШОВ В.В., ЛАРИОНОВ П.М., КАЧЕСОВ И.В. – 2012

УДК: 612.428:616-006

ПАХОВЫЕ И БРЫЖЕЕЧНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ В УСЛОВИЯХ РОСТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ ПРЯМОЙ КИШКИ

Надежда Борисовна Исакова^{1,2}, Вадим Васильевич Асташов¹,
Петр Михайлович Ларионов¹, Игорь Викторович Качесов²

(¹Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, директор – д.м.н., проф., академик РАМН В.И. Коненков, отдел профилактической и экологической лимфологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Асташов; ²Новосибирский областной онкологический диспансер, руководитель – д.м.н., проф. Ю.Э. Наров, патологоанатомическое отделение, зав. – И.В. Качесов)

Резюме. С помощью гистологических методов проведено исследование структурной организации тазовых и подвздошных лимфатических узлов в условиях роста экспериментальной злокачественной опухоли прямой кишки. Спустя 11 месяцев после инстилляций канцерогена мы получили более чем у 90% животных диморфный рак. В исследуемых лимфатических узлах не выявлено изменений размеров зоны, ответственной за гуморальное звено иммунитета, но преобразования цитологического состава указывают на наличие активных гиперпластических процессов. Отмечается увеличение относительной площади зоны, ответственной за клеточное звено иммунитета. Паракортикальная гиперплазия сопровождалась увеличением относительного количества низкодифференцированных форм лимфоидных клеток, ретикулярных клеток и макрофагов.

Ключевые слова: лимфатические узлы, опухоль прямой кишки.

INGUINAL AND MESENTERIC LYMPH NODES IN CONDITIONS OF GROWTH OF EXPERIMENTAL MALIGNANT TUMOR IN THE RECTUM

N.B. Isakova^{1,2}, V.V. Astashov¹, P.M. Larionov¹, I.V. Kachesov²

(¹Novosibirsk Research Institute of Clinical and Experimental Limfology of RAMS;
²Novosibirsk Regional Oncological Center)

Summary. There has been conducted the research of inguinal and mesenteric lymph nodes in the conditions of growth of experimental malignant tumor of rectum, carried out by means of histological methods. After 11 months of instillation of carcinogene we have obtained a dimorphous cancer in more than 90% of animals. In general, in studied lymph nodes the size of the area, responsible for humoral chain of immunity in conditions of growth of malignant tumors was not changed, but changes in the cytological composition indicate the presence of active hyperplastic processes in the area. In conditions of growth of malignant tumors of the rectum in the inguinal and mesenteric lymph nodes, the increase in the relative area of zone responsible for cellular immunity is increased. Paracortical hyperplasia was accompanied by increase in the relative number of poorly differentiated forms of lymphoid cells, reticular cells and macrophages.

Key words: lymph nodes, tumor of the rectum.

Колоректальный рак – распространенное заболевание, удельный вес его среди всех злокачественных опухолей составляет 4-6% [7]. В общей структуре онкологической заболеваемости в России рак ободочной кишки находится на 4-м месте, рак прямой кишки занимает 5-е место [3]. Ежегодно в нашей стране выявляется до 60 тысяч новых случаев колоректального рака, при этом отмечается тенденция к росту заболеваемости [3].

В Новосибирской области в 2008-2009 годах в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак прямой кишки занимал 7-е место и составлял 4,3-5%. В структуре смертности от онкологических заболеваний по Новосибирской области рак прямой кишки находится на 5-ом месте.

Прогноз для больных раком прямой кишки зависит от многих морфологических факторов: гистологической формы и степени дифференцировки опухоли, уровня вовлеченности в опухолевый процесс подлежащих тканей, наличия инвазии кровеносных и лимфатических сосудов, наличия и объема метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, а так же характера реактивных изменений в лимфоидной ткани, не пораженных опухолью [2,4,6,7,8,10,12]. На ход развития заболевания влияют и особенности ультраструктурных преобразований отдаленных от первичной опухоли прямой кишки лимфатических узлов [8,9,10]. Изучение состояния последних играет важную роль в комплексной оценке общей реактивности организма в ответ на развитие злокачественной опухоли и его способности противостоять развитию эндотоксикоза и генерализации процесса.

Цель работы: выявление характерных особенностей структурной организации паховых и брыжеечных лимфатических узлов в условиях роста злокачественной опухоли прямой кишки.

Материалы и методы

В работе использовали половозрелых крыс-самцов линии Вистар в количестве 40 особей (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 12.08.1977 г. Эксперименты выполнены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского Сообщества (86/609/ЕС).

У крыс-самцов индуцировали экспериментальную опухоль толстой кишки путем интравектальных инстилляций химического канцерогена N-метил-N-нитрозомочевины. Вводили по 4мг МНМ в 0,5мл изотонического раствора натрия хлорида один раз в неделю в течение 4 недель (всего 4 инстилляций) [11].

Экспериментальные группы: 1. интактные животные; 2. животные с индуцированной опухолью прямой кишки.

Выведение животных из эксперимента осуществлялась путем декапитации под эфирным наркозом на 11 месяц после инстилляций канцерогена. Для гистологического исследования забирали ткань опухоли, тазовые (каудальные) лимфатические узлы, правые и левые подвздошные лимфатические узлы, являющиеся по своему анатомо-топографическому расположению регионарными лимфатическими узлами I и II порядка для органов малого таза. 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 Eclipse 50i (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 и обсуждение

Спустя 11 месяцев после инстилляций канцерогена мы получили диморфный рак: сочетание умеренно дифференцированной аденокарциномы и плоскоклеточного ороговевающего рака. Опухоль была представлена в виде экзофитного бугристого образования на широком основании, в некоторых случаях – это была опухоль язвенно-инфильтративного характера, с распространением на кожу вокруг ануса. Микроскопически опухоль построена из укрупненных округлых клеток типа эпителиальных с эксцентрично расположенными гиперхромными ядрами, вакуолизацией цитоплазмы. Клетки строятся в железистоподобные структуры, а местами лежат солидными пластами. Железистые структуры разнокалиберные, неправильной формы, иногда – кистозно расширены. Имеются участки опухоли с плоскоклеточной дифференцировкой, представленными солидными пластами и лентовидными структурами, встречаются «луковицы» ороговения и роговые кисты. Отмечается инфильтрирующий рост за пределы слизистой в подслизистый и мышечный слои, а иногда – в окружающую жировую клетчатку.

В условиях развития индуцированной злокачественной опухоли прямой кишки в паховых лимфатических узлах экспериментальных животных выявлены следующие структурные преобразования. Относительные размеры герминативных центров вторичных лимфоидных фолликулов в правом и левом паховых лимфатических узлах выше показателей группы интактных животных: на 49,85% и на 61,87% соответственно. Доля мантийной зоны вторичных лимфоидных фолликулов так же увеличилась: на 57,17% в правом паховом лимфатическом узле и на 48,54% – в левом. В результате вышеописанных изменений удельные размеры вторичных лимфоидных узелков возросли относительно соответствующих показателей группы интактных животных: в правом органе – на 53,55%, в левом – на 55,67% (табл. 1).

Развитие злокачественной опухоли прямой кишки у экспериментальных животных привело к изменениям в клеточном составе герминативных центров. Относительное количество низкодифференцированных форм лимфоидных клеток, а именно лимфобластов и средних лимфоцитов, в правом и левом паховых лимфатических узлах увеличилось: на 47,74% и на 39,22% – количество лимфобластов; на 38,61% и на 24,96% – количество средних лимфоцитов. Удельное число малых лимфоцитов статистически значимо сократилось на 20,42% в правом органе и на 14,31% – в левом (табл. 2).

В герминативных центрах правых паховых лимфатических узлов отмечается увеличение доли клеток, находящихся на стадии митотического деления, на 49,14%. В левом органе имеется тенденция к увеличению количества митозов.

Морфометрические показатели первичных лимфоидных фолликулов паховых лимфатических узлов изучаемой экспериментальной группы животных ниже контрольных значений: в правом лимфатическом узле на 62,89%, в левом – на 54,06%.

В условиях роста злокачественной опухоли прямой кишки доля паракортикальной зоны в левом паховом лимфатическом узле статистически значимо увеличилась на 25,98%, а в правом органе отмечается тенденция к увеличению. Изучение клеточного состава паракортикальной зоны выявило увеличение относительного количества лимфобластов: на 53,92% в правом органе и на 57,62% – в левом. Параллельно возросло и удельное содержание средних лимфоцитов: на 60,23% в лимфати-

Таблица 1 $p < 0,01$ – левой стороны (табл. 2).

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

Структурно-функциональные зоны	Группа 1, правый и левый паховые л/у	Группа 2, правый и левый паховые л/у	Группа 1, первый и второй брыжеечные л/у	Группа 2, первый и второй брыжеечные л/у
Герминативный центр	3,25±0,15 2,49±0,19	6,48±0,61* 6,53±0,48*	2,07±0,16 1,5±0,17	4,75±0,46* 3,92±0,22*
Мантийная зона	2,84±0,11 2,99±0,11	6,63±0,46* 5,81±0,38*	1,99±0,14 2,14±0,11	5,58±0,62* 5,49±0,58*
Вторичные лимфоидные узелки	6,09±0,11 5,47±0,14	13,11±0,47* 12,34±0,36*	4,05±0,16 3,64±0,16	10,33±0,7* 9,42±0,9*
Первичные лимфоидные узелки	9,54±0,25 10,85±0,41	3,54±0,27* 3,9±0,25*	7,87±0,29 8,23±0,32	4,81±1,21* 2,72±0,26*
Корковое плато	3,25±0,15 3,38±0,13	7,46±0,17* 7,64±0,23*	2,78±0,08 2,69±0,15	6,23±0,71* 5,36±0,53*
Паракортикальная зона	21,12±0,78 18,21±0,43	24,19±1,33 24,6±1,38*	25,99±1,15 22,55±0,99	37,48±2,86* 26,42±2,54
Мозговые тяжи	22,34±0,76 24,78±0,89	17,79±1,04* 18,07±1,03*	22,81±0,71 24,21±1,59	16,05±1,56* 25,21±4,33
Мозговые синусы	27,72±1,04 26,77±1,08	21,7±1,08* 22,53±0,95*	29,41±2,18 29,8 3±1,37	16,05±1,62* 23,49±3,17
Краевой синус	4,06±0,17 4,38±0,19	5,65±0,19* 5,41±0,18*	2,62±0,13 3,64±0,21	3,72±0,1* 3,05±0,42
Корковый промежуточный синус	1,52±0,1 1,79±0,15	2,04±0,25 1,51±0,23	1,03±0,14 1,5±0,09	1,93±0,23* 1,71±0,2
Капсула и трабекулы	4,37±0,18 4,38±0,17	4,52±0,19 3,98±0,18	3,41±0,17 3,72±0,12	3,4±0,15 2,62±0,25*
Корковое вещество	40,0±1,1 37,91±0,98	48,31±1,35* 48,49±1,29*	40,69±1,86 37,1±1,62	58,86±3,6* 43,92±3,1
Мозговое вещество	50,05±0,84 51,54±0,83	39,49±0,98* 40,61±0,89*	52,23±1,78 54,04±1,62	32,1±2,02* 48,71±7,42
В-зависимая зона	41,22±1,36 44,48±1,41	41,89±1,42 41,96±1,36	37,52±2,09 38,77±2,09	37,42±3,5 42,71±5,7
T-зависимая зона	24,29±0,89 21,44±0,39	31,65±1,46* 32,25±1,43*	28,72±1,17 25,24±0,94	44,07±3,7* 31,8±3,03*
Корк./мозг. индекс	0,79±0,02 0,73±0,08	1,22±0,01 1,19±0,11	0,78±0,02 0,69±0,1	1,83±0,32 0,9±0,07

Примечание: * - отличия статистически значимы в сравнении с интактными животными при $p < 0,05$.

чексом узле правой стороны и на 57,31% в лимфатическом узле левой стороны. Доля малых лимфоцитов сократилась: на 11,74% в правом органе и на 13,02% – в левом (табл. 1, 2).

Макрофагальная активность в паракортикальной зоне выше соответствующих контрольных значений: на 51,67% в правом органе и на 55,68% – в левом. Доля ретикулярных клеток в паховых лимфатических узлах обеих сторон статистически значимо возросла: на 52,2% и на 55,52% соответственно.

Мозговые тяжи в исследуемых лимфатических узлах занимают меньшую площадь по сравнению с контрольными значениями: в правом органе на 20,37%, в левом органе на 27,08%. Доля средних лимфоцитов в общей клеточной популяции мозговых тяжей паховых лимфатических узлов возросла: на 31,57% в правом органе и на 43,08% – в левом. Относительное количество зрелых лимфоцитов, наоборот, сократилось: на 25,53% и на 31,51% соответственно.

Процентное содержание плазмобластов и незрелых плазмочитов в мозговых тяжах правых паховых лимфатических узлов статистически значимо выше соответствующих контрольных значений: на 27,76% и на 21,35%. Доля плазмобластов и незрелых плазмочитов в общей клеточной массе мозговых тяжей паховых лимфатических узлов левой стороны так же увеличена по сравнению с показателями группы интактных животных: на 31,11% и на 12,31% соответственно. Удельная численность зрелых форм клеток плазматического ряда в правом органе сократилась на 8,16%, а в левом – значимо не изменилась (табл. 2).

Количество фигур митозов в мозговых тяжах правого и левого паховых лимфатических узлов выше контрольных значений: на 31,12% и на 50,19% соответственно. Макрофагальная активность выше контрольных показателей: на 43,92% (или в 1,78 раза, $p < 0,001$) в органе правой стороны и на 33,71% (или в 1,51 раза,

левой стороны. Доля зрелых плазмочитов в правом и левом паховых лимфатических узлах возросло: на 8,34% и на 13,06% соответственно (табл. 2).

В условиях роста злокачественной опухоли прямой кишки в мозговых синусах паховых лимфатических узлов отмечается увеличение макрофагальной активности: на 48,58% в правом органе и на 34,19% – в левом.

Вышеописанные структурные преобразования паховых лимфатических узлов животных с экспериментальной злокачественной опухолью прямой кишки привели к статистически значимому увеличению относительной площади коркового вещества по сравнению с показателями группы интактных животных: на 17,2% в правом органе и на 21,82% – в левом. Морфометрические показатели мозгового вещества в паховых лимфатических узлах изучаемой экспериментальной группы животных сократились: на 21,09% в правом лимфатическом узле и на 21,21% раза – в левом (табл. 1).

Относительные размеры зоны, ответственной за рост и дифференцировку В-лимфоцитов в исследуемых лимфатических узлах не претерпели статистически значимых изменений. Доля T-зависимой зоны увеличилась: в правом органе на 23,25%, в левом органе – на 33,52% (табл. 1).

Морфометрические характеристики брыжеечных лимфатических узлов в условиях роста индуцированной злокачественной опухоли прямой кишки следующие. Относительные размеры герминативных центров вторичных лимфоидных фолликулов статистически значимо возросли: в первом брыжеечном лимфатическом узле на 56,42%, во втором – на 61,74%. Удельная площадь мантийной зоны вторичных лимфоидных узлов выше соответствующих контрольных значений: в первом органе на 64,34%, во втором органе на 61,02%. В итоге, доля вторичных лимфоидных фолликулов в первом брыжеечном лимфатическом узле увеличилась

Цитоархитектоника отдельных структурно-функциональных зон паховых и брыжеечных лимфатических узлов самцов крыс линии Вистар в условиях роста экспериментальной злокачественной опухоли прямой кишки (M±m)%

Клеточные элементы	Группа 1, правый и левый паховые л/у	Группа 2, правый и левый паховые л/у	Группа 1, первый и второй брыжеечные л/у	Группа 2, первый и второй брыжеечные л/у
Герминативный центр вторичных лимфоидных узлов				
Лимфобласты	5,98±0,29 6,43±0,21	11,69±0,33* 10,58±0,37*	6,36±0,29 7,46±0,41	11,24±0,29* 9,86±0,27*
Средние лимфоциты	11,78±0,51 13,65±0,39	19,19±0,71* 18,19±0,48*	15,79±0,52 13,65±0,55	21,43±0,68* 18,98±0,63*
Малые лимфоциты	70,65±1,48 69,42±1,59	56,22±1,78* 58,63±1,01*	67,25±1,48 69,72±1,22	56,09±1,18* 61,55±1,79*
Макрофаги	5,79±0,23 4,68±0,45	4,79±0,18* 4,51±0,19	4,43±0,31 4,05±0,26	3,84±0,21 3,12±0,15*
Ретикулярные клетки	3,74±0,29 3,12±0,31	4,05±0,27 3,89±0,29	3,08±0,3 2,77±0,34	3,31±0,25 2,87±0,15
Митозы	2,06±0,36 3,7±0,31	4,05±0,16* 4,19±0,28	3,08±0,3 2,35±0,34	4,1±0,16* 3,62±0,15*
Паракортикальная зона				
Лимфобласты	1,41±0,13 1,53±0,12	3,06±0,13* 3,61±0,14*	1,86±0,11 1,19±0,15	2,86±0,12* 3,48±0,15*
Средние лимфоциты	3,52±0,14 3,97±0,14	8,85±0,26* 9,3±0,25*	5,01±0,26 4,49±0,18	9,57±0,37* 11,06±0,47*
Малые лимфоциты	91,09±0,84 90,77±0,52	80,4±0,82* 78,95±1,01*	87,85±1,29 89,27±1,1	82,09±0,93* 80,17±1,2*
Макрофаги	1,88±0,11 1,6±0,11	3,89±0,2* 3,61±0,19	1,76±0,2 2,02±0,16	2,55±0,14* 2,13±0,12
Ретикулярные клетки	1,41±0,09 1,45±0,09	2,95±0,13* 3,26±0,18*	2,51±0,22 2,48±0,21	2,47±0,09 2,53±0,09
Тучные клетки	0,7±0,12 0,69±0,14	0,84±0,13 1,28±0,19*	1,02±0,18 0,55±0,12	0,46±0,09* 2,63±0,09
Мозговые тяжи				
Средние лимфоциты	3,1±0,17 2,88±0,19	4,53±0,15* 5,06±0,15*	2,53±0,19 2,69±0,15	3,84±0,25* 3,64±0,19*
Малые лимфоциты	22,48±0,37 24,69±0,38	16,78±0,38* 16,91±0,36*	23,79±0,65 25,53±0,71	22,09±0,91 21,51±0,78*
Плазмобласты	3,54±0,17 3,1±0,17	4,9±0,24* 4,5±0,18*	3,05±0,13 3,63±0,22	3,67±0,17* 3,73±0,17
Незрелые плазмциты	17,61±0,32 18,38±0,32	22,39±0,48* 20,96±0,42*	15,37±0,54 13,93±0,49	16,59±0,55 19,78±0,46*
Зрелые плазмциты	46,84±0,53 45,18±0,51	43,02±0,49* 44,58±0,49	49,68±0,82 48,36±0,94	45,42±0,94* 43,45±0,71*
Макрофаги	1,66±0,26 1,77±0,17	2,96±0,15* 2,67±0,18*	1,16±0,17 1,52±0,22	2,71±0,11* 2,6±0,11
Ретикулярные клетки	3,1±0,21 2,66±0,16	3,05±0,17 2,67±0,18	2,84±0,19 2,93±0,22	2,88±0,09 2,78±0,14
Митозы	1,66±0,17 1,33±0,19	2,41±0,13* 2,67±0,19*	1,58±0,16 1,41±0,21	2,79±0,1* 2,52±0,11*
Мозговые синусы				
Средние лимфоциты	3,89±0,24 4,35±0,22	4,89±0,19* 4,87±0,24	3,76±0,33 4,51±0,22	4,82±0,14* 5,19±0,21*
Малые лимфоциты	50,38±0,49 48,85±1,13	41,3±0,33* 39,42±0,55*	54,01±0,74 52,94±1,16	46,19±0,96* 41,91±1,75*
Плазмобласты	2,01±0,19 2,43±0,21	1,99±0,09 2,62±0,18	1,38±0,2 1,38±0,16	2,45±0,1* 2,52±0,16*
Незрелые плазмциты	4,52±0,26 4,48±0,21	6,98±0,17* 7,02±0,24*	2,76±0,22 3,0±0,26	6,57±0,22* 6,2±0,24*
Зрелые плазмциты	33,54±0,58 34,27±0,49	36,59±1,04* 39,42±1,04*	31,7±0,85 32,67±0,69	34,01±0,85 38,56±1,05*
Макрофаги	1,63±0,27 1,79±0,26	3,17±0,15* 2,72±0,18*	1,38±0,16 1,75±0,22	2,28±0,12* 2,09±0,16
Ретикулярные клетки	2,76±0,25 2,69±0,14	3,53±0,14* 2,81±0,12	3,76±0,24 3,0±0,22	2,89±0,13* 2,77±0,17
Тучные клетки	1,26±0,17 1,15±0,19	1,54±0,15 1,12±0,17	1,25±0,12 0,75±0,16	0,79±0,13* 0,75±0,13

Примечание: * - отличия статистически значимы в сравнении с интактными животными при $p < 0,05$.

на 60,79%, а во втором – на 61,36% (табл. 1).

Увеличение относительных размеров герминативных центров сопровождалось изменениями в их клеточном составе. В светлых центрах первого и второго органа возросла удельная численность низкодифференцированных форм лимфоцитопоеза: лимфобластов – на 43,42% и на 24,34%; средних лимфоцитов – на 26,32% и на 28,08%. Доля зрелых лимфоцитов статистически достоверно сократилась: на 16,59% в первом лимфатическом узле и на 11,72% – во втором. Относительное количество макрофагов ниже соответствующих показателей

группы интактных животных на 22,96%. В первом органе изучаемые параметры так же сократились (табл. 2).

Удельное число клеток, находящихся на стадии митотического деления, в герминативных центрах первого и второго брыжеечных лимфатических узлов увеличилось: на 24,88% и на 35,08% соответственно.

Относительная площадь первичных лимфоидных фолликулов изучаемых лимфатических узлов меньше соответствующих показателей группы интактных животных: на 38,89% в первом органе и на 66,95% – во втором.

В условиях роста злокачественной опухоли прямой кишки морфометрические показатели паракортикальной зоны первого органа статистически значимо увеличены по сравнению с контрольными значениями на 30,66%, а во втором органе наблюдается тенденция к увеличению. В паракортикальной зоне возросло относительное количество лимфобластов: на 34,97% в первом органе и на 65,8% – во втором. Доля средних лимфоцитов так же увеличилась: на 47,65% и на 59,4% соответственно. Рост относительного количества низкодифференцированных форм лимфоидных клеток сопровождался сокращением доли зрелых лимфоцитов: на 6,56% в первом брыжеечном лимфатическом узле и на 10,19% – во втором (табл. 1, 2).

В первом брыжеечном лимфатическом узле относительная площадь мозговых тяжей меньше, чем в контрольной группе на 29,64%. Во втором органе изучаемые показатели не изменились. В первом и втором лимфатических узлах в общей массе клеток, населяющих мозговые тяжи, возросла доля средних лимфоцитов: на 34,12% и на 26,09% соответственно. Удельное число плазмобластов в первом брыжеечном лимфатическом узле выше контрольных значений на 16,89%. Во втором органе изучаемый показатель не изменился. Относительное число незрелых плазмцитов во втором брыжеечном лимфатическом узле увеличилось на

29,58%, а в первом – отмечается тенденция к увеличению. Относительное число зрелых плазматических клеток в обоих лимфатических узлах статистически значимо сократилось: на 8,58% и на 10,15% соответственно (табл. 1, 2).

Митотическая активность клеток мозговых тяжей увеличилась: на 43,37% в первом лимфатическом узле и на 44,08% – во втором.

Доля мозговых синусов первого брыжеечного лимфатического узла сократилась на 45,43%. Во втором

лимфатическом узле имеется тенденция к уменьшению доли изучаемой структурной единицы. Изучение клеточного состава мозговых синусов выявило увеличение доли средних лимфоцитов: на 21,99% в первом брыжеечном лимфатическом узле и на 13,1% – во втором. Удельная численность малых лимфоцитов в обоих органах статистически значимо сократилась: на 14,48% и на 20,84% соответственно (табл. 1, 2).

Доля плазмобластов и незрелых плазмочитов в массе клеток, населяющих мозговые синусы, статистически значимо увеличилась: в первом органе – на 43,67% и на 57,99%; во втором органе – на 45,24% и на 51,61% соответственно. Относительное количество зрелых плазмочитов возросло: на 6,79% в первом лимфатическом узле и на 15,28% – во втором (табл. 2).

Удельное число макрофагов в мозговых синусах первого брыжеечного лимфатического узла статистически значимо увеличилось на 39,47%. Во втором органе отмечается тенденция к увеличению изучаемого параметра.

В условиях роста индуцированной злокачественной опухоли прямой кишки относительные размеры коркового вещества в брыжеечных лимфатических узлах возросли: на 30,87% в первом органе и на 15,53% во втором органе. Доля мозгового вещества, наоборот, сократилась: на 38,56% и на 9,86% соответственно. Стоит отметить, что во втором случае изменения не являются статистически значимыми (табл. 1).

В ходе морфометрического исследования было обнаружено, что относительные размеры зоны, населенной преимущественно В-лимфоцитами в брыжеечных лимфатических узлах, не претерпели значимых изменений. Суммарные размеры зоны, ответственной за рост и дифференцировку Т-лимфоцитов, выше таковых в группе животных без лечения: на 34,83% в первом органе, и на 20,58% – во втором (табл. 1).

Таким образом, проведенные нами исследования обнаружили, что в условиях развития индуцированной злокачественной опухоли прямой кишки спустя 11 месяцев после инстиляции канцерогена в изучаемых лимфатических узлах отмечаются признаки фолликулярной гиперплазии: увеличение относительной площади вторичных лимфоидных узелков и расширением центров размножения. Доля герминативных центров и мантийной зоны в паховых лимфатических узлах больше, чем в брыжеечных лимфатических узлах, соответственно, относительные размеры вторичных лимфоидных фолликулов в паховых лимфатических узлах выше, чем в брыжеечных. Если оценивать степень прироста доли герминативных центров и мантийной зоны и, в целом, доли вторичных лимфоидных узелков, то можно отметить, что в паховых и брыжеечных лимфатических узлах она примерно одинаковая. Рост удельных размеров герминативных центров в изучаемых лимфатических узлах сопровождался увеличением относительного числа низкодифференцированных форм лимфоидных клеток, а именно лимфобластов и средних лимфоцитов, и сокращением доли зрелых клеток лимфоидного ряда.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бородай Н.В.* Морфофункциональные изменения в лимфоидных органах в динамике опухолевого роста: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – Киев, 1980. – 27 с.
2. *Ганцев Ш.Х.* Рак ободочной и прямой кишки. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 112 с.
3. *Давыдов М.И., Аксель Е.М.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ // Вестник РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина. – 2006. – Т. 17. №3: – прил.
4. *Тимофеев Ю.М.* Колоректальный рак: современные аспекты диагностики и лечения // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. №11. – С.653-656.
5. *Ульянова Т.Н.* Морфологические изменения лимфатических узлов при развитии опухолевого процесса в эксперименте: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – Киев, 1981. – 19 с.
6. *Цыпलाков Д.Э.* Функциональная морфология регионарных лимфатических узлов при раках основных локализаций:

Доля клеток, находящихся на стадии митотического деления, в герминативных центрах лимфатических узлов обеих групп значительно возросла. В светлых центрах брыжеечных лимфатических узлов сократилось содержание макрофагов.

Доля мозговых тяжей в паховых и брыжеечных лимфатических узлах равномерно сократилась. Сокращение относительной площади мозговых тяжей, однако, сопровождалось усилением активности пролиферативных процессов, увеличением доли средних лимфоцитов, ростом процентного содержания низкодифференцированных форм клеток плазматического ряда, а именно плазмобластов и незрелых плазмочитов. В паховых лимфатических узлах возросла макрофагальная активность.

В целом, относительная площадь зоны ответственной за рост и дифференцировку В-лимфоцитов в условиях развития злокачественной опухоли прямой кишки в паховых и брыжеечных лимфатических узлах не изменилась, но изменения цитологического состава указывают на наличие активных гиперпластических процессов в этом регионе. Гиперпластическая фолликулярная реакция и усиленная плазматизация мозговых тяжей свидетельствуют об активации гуморального звена иммунитета и характеризуют процессы иммуногенеза при антигенной стимуляции [1,5,6,8].

Доля паракортикальной зоны в паховых и брыжеечных лимфатических узлах увеличилась, либо имеет тенденцию к увеличению. Изучение клеточного состава паракортикальной зоны выявило увеличение относительного количества лимфобластов, средних лимфоцитов. Рост относительного количества низкодифференцированных форм лимфоидных клеток сопровождался сокращением числа зрелых форм. Доля ретикулярных клеток и макрофагов в паракортикальной зоне паховых лимфатических узлов возросла.

В условиях роста злокачественной опухоли прямой кишки в паховых (соматические) и брыжеечных (висцеральные) лимфатических узлах отмечается увеличение относительной площади зоны, ответственной за клеточное звено иммунитета, в которой, как известно, происходит дифференцировка клеток с противоопухолевой активностью. Можно предположить, что в отдаленных от первичной опухоли лимфатических узлах при опухоли прямой кишки сохраняется барьерно-детоксикационная функция, обеспечивающая их противоопухолевую резистентность, предотвращая генерализацию эндотоксикоза.

Развитие злокачественной опухоли прямой кишки привело к сокращению относительных размеров мозговых синусов всех исследуемых лимфатических узлов. Доля клеток лимфоидного ряда на разных стадиях дифференцировки, а так же незрелых и зрелых плазмочитов в мозговых тяжях увеличилась. В условиях роста злокачественной опухоли прямой кишки в мозговых синусах паховых лимфатических узлов отмечается увеличение макрофагальной активности.

- Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – Ленинград, 1988. – 22 с.
7. *Яицкий Н.А., Седов В.М., Васильев С.В.* Опухоли толстой кишки. – М.: Медгиз, 2004. – 376 с.
8. *Dworak O.* Morphology of lymph nodes in the resected rectum of patients with rectal carcinoma // Pathol. Res. Pract. – 1991. – Vol. 187. №8. – P.1020-1025.
9. *Hayat M.A.* Methods of cancer diagnosis, therapy and prognosis: colorectal cancer // Springer. – 2009. – 506 p.
10. *Hermanek P, Giedl J, Dworak O.* Two programs for examination of regional lymph nodes in colorectal carcinoma with regard to the new pN classification // Pathol Res Pract. – 1989. – Vol. 185. – P.867-873.
11. *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.
12. *Skarin A.T, Meyerhardt J, Saunders M.P.* Colorectal cancer // Dana-Farber Cancer Institute Handbook. – 2007. – 160 p.

Информация об авторах: 630108, г. Новосибирск, Плахотного ул., 2, тел. (383) 343-32-80, e-mail: nadin-isakova@mail.ru, Исакова Надежда Борисовна – к.м.н., старший научный сотрудник; Асташов Вадим Васильевич – д.м.н., профессор, заведующий отделом, профессор кафедры, e-mail: vastashov3@gmail.ru; Ларионов Петр Михайлович – д.м.н., профессор кафедры; Качесов Игорь Викторович – врач-патологоанатом, заведующий отделением

© ЛЕБЕДЕВА Е.А. – 2012
УДК: 617-51:615.272.014.425

АНТИОКСИДАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭРИТРОПОЭТИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Елена Александровна Лебедева

(Ростовский государственный медицинский университет, и.о. ректора – д.м.н. И.В. Дударев, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом токсикологии ФПК и ППС, зав. – д.м.н., проф. А.Д. Беляевский)

Резюме. С целью изучения антиоксидантных эффектов эритропоэтина при лечении тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы проведено контролируемое исследование систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у 77 пациентов. Критерии включения – уровень сознания по шкале ком Глазго не менее 12 и тяжесть повреждения по шкале PTS не менее 10 баллов. Пострадавшие разделены на две группы. I группа (45 чел.) – проводилась стандартная интенсивная терапия. II группа (38 чел.) – дополнительное включение рекомбинантного эритропоэтина в курсовой дозе не менее 50000 МЕ. В группе с эритропоэтином выявлено увеличение активности супероксиддисмутазы и церулоплазмينا уже на 3 сутки посттравматического периода. Рост данных показателей сопровождался снижением скорости образования продуктов перекисного окисления липидов первоначально в плазме, а в последующем и в эритроцитах.

Ключевые слова: сочетанная черепно-мозговая травма, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, эритропоэтин.

ANTIOXIDATIVE EFFECTS OF ERYTHROPOIETIN IN THE TREATMENT OF COMBINED BRAIN INJURY

E.A. Lebedeva

(Rostov State Medical University)

Summary. The purpose was to study antioxidant effects of erythropoietin in treatment of the serious combined brain injury. Monitored research has been conducted in 77 patients. The systems of lipid peroxidation and antioxidant protection have been studied. The criteria of inclusion were consciousness on the scale of Glasgow of 12 points and less. Severity of damage was defined on the scale of PTS no less than 10 points. The victims were divided into two groups. I group (45 patients) received standard intensive therapy. II group (38 patients) received recombinant erythropoietin in addition. The course dose of erythropoietin was not less than 50000 ME. In group with erythropoietin it has been revealed: 1) Activity of superoxydismutase and ceruloplasmin has been increased by 3 days of the posttraumatic period; 2) The increase of the present indices was accompanied by decrease of speed of formation of lipid peroxidation products initially in plasma, and later in erythrocytes.

Key words: the combined brain injury, lipid peroxidation, antioxidant protection, erythropoietin.

При тяжелой сочетанной черепно-мозговой травме (ЧМТ) расстройство функционирования организма зависит не только от непосредственного повреждения пострадавших органов, а также от присутствия так называемого «взаимного отягощения», предопределяющего формирование дополнительных порочных кругов [3]. Повреждение центральной нервной системы влечет за собой нарушение регуляции и координации многих процессов, при этом «формируются реальные условия для дополнительного повреждения головного мозга за счет активизации вторичных, по отношению к травме мозга, внечерепных факторов поражения» [8]. В расширении зоны первичного повреждения значимое место отводится оксидативному стрессу, который развивается вследствие избыточного образования продуктов свободнорадикального окисления и недостаточности функционирования антиоксидантной системы [1]. Беря во внимание тот факт, что организм является саморегулирующейся системой, представляется оправданным использование в интенсивной терапии веществ, в норме продуцирующихся самим организмом. К таким веществам относятся эритропоэтин и его синтетические аналоги. На сегодня исследования антиоксидантных свойств эритропоэтина представляют собой лишь экспериментальные модели [13,14]. Несколько клинических исследований, посвященных применению эритропоэтина у травматологических пациентов, находятся в стадии разработки и характеризуются незавершенностью [12,15].

Цель работы: изучение антиоксидантных эффектов

эритропоэтина при лечении тяжелой сочетанной ЧМТ.

Материалы и методы

Проведено проспективное контролируемое исследование состояния системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) у 77 пациентов с сочетанной ЧМТ в возрасте от 18 до 70 лет. Критерием включения в исследование было наличие тяжелого повреждения головного мозга с количеством баллов по шкале ком Глазго (ШКГ) не менее 12 и тяжестью повреждения по шкале PTS (Polytraumaschlüssel, Ганновер, ФРГ, 1982) не менее 10 баллов.

В зависимости от вида проводимой интенсивной терапии (ИТ) все пострадавшие с помощью рандомизации методом конвертов были разделены на две группы. В I группу (45 человек) вошли пациенты, получавшие стандартную ИТ: поддержание необходимого уровня дыхания и достаточного перфузионного давления, проведение сбалансированного питания и т.д. Во II группе (38 человек) в комплекс ИТ был включен рекомбинантный эритропоэтин. Лечение этим препаратом осуществлялось, начиная с первых суток посттравматического периода, в курсовой дозе не менее 50000 МЕ. Препарат вводился внутривенно струйно.

На проведение исследования получено разрешение этического комитета.

Исследование показателей ПОЛ и состояния АОЗ производилось на 1-е, 3-и и 7-е сутки от момента травмы. Интенсивность процессов ПОЛ в плазме крови и