

БРЫЖЕЕЧНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ И В УСЛОВИЯХ ХИМИОТЕРАПИИ

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

ФГБУ «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии» СО РАМН, г. Новосибирск¹
Новосибирский государственный университет²

ГБУЗ «Новосибирский областной онкологический диспансер»³
630117, г. Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2,
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 внутрибрюшинным путем (5-фторурацил и лейковарин). Спустя 11 мес после инстиляции 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 внутрибрюшинного способа введения химиопрепаратов наблюдалось сохранение активности процессов пролиферации и бласттрансформации в герминативных центрах и паракортикальной зоне, что, однако, сопровождалось признаками подавления иммунологических процессов в мозговых тяжах. Имела место активация непрямого пути тока лимфы, перераспределение ее в корковые промежуточные и мозговые синусы. Отмечается неравномерность структурно-клеточных преобразований в 1-м и 2-м брыжеечных лимфатических узлах, связанная с разными регионами сбора лимфы. Транспортная функция брыжеечных лимфатических узлов увеличилась.

Ключевые слова: экспериментальный рак прямой кишки, химиотерапия, внутрибрюшинное введение, брыжеечные лимфатические узлы, морфология.

MESENTERIC LYMPH NODES IN SIMULATED RECTAL CANCER UNDER CONDITIONS OF CHEMOTHERAPY

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

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk¹
Novosibirsk State University²,
Novosibirsk Cancer Center³
2, Timakova Street, 630117-Novosibirsk, Russia, e-mail: nadin-isakova@mail.ru

The purpose of the study was to find out the typical morpho-functional changes in mesenteric lymph nodes of Wistar rats after modeling of rectal cancer and intraperitoneally injected cytostatic therapy with 5-fluorouracil and leucovorin. Malignant epithelial tumor (dimorphous cancer) invaded the wall of the rectum was detected 11 months after instillation of chemical carcinogens. Under conditions of tumor growth, significant changes in structural organization, activation of proliferative process and blast transformation in areas responsible for cellular and humoral immune response were found in mesenteric lymph nodes. Similar changes occurred against the background of intranodular redistribution of lymph to the cortical intermediate sinuses influencing on changes in cytoarchitectonics in areas responsible for detoxification processes and antitumor resistance. Under conditions of intraperitoneal injection of chemical agents, activity of proliferation and blast transformation in germinal centers and paracortical area was maintained, that, however, was followed by signs of suppression of immune responses in brain strands. Activation of indirect lymph flow and redistribution of lymph flow into cortical, intermediate and brain sinuses took place. Nonuniformity of structural transformations in 1 and 2 mesenteric lymph nodes related to different regions of lymph collection was noted. Increase in transport function of the mesenteric lymph nodes was observed.

Key words: experimental rectal cancer, chemotherapy, intraperitoneal injection, mesenteric lymph nodes, morphology.

В структуре заболеваемости и смертности среди злокачественных новообразований рак прямой кишки занимает ведущие позиции. Отмечается прирост абсолютного числа заболевших колоректальным раком за последние годы. Соответственно росту заболеваемости увеличивается и смертность, что указывает на высокую социальную значимость проблем диагностики и лечения рака прямой кишки [3].

При местнораспространенном раке прямой кишки проводится комбинированное лечение, которое включает радикальную операцию и лучевую терапию в сочетании с полихимиотерапией [1, 4], что позволяет добиться улучшения показателей выживаемости. Как правило, цитостатические препараты вводят внутривенно, что сопряжено с появлением побочных эффектов, связанных с их общим влиянием на организм, повреждением быстро обновляющихся клеточных систем [6].

В экспериментах на животных аналогом внутривенного введения является внутрибрюшинный. Химиопрепараты, попадающие в брюшную полость, всасываются сосудистыми сплетениями серозных оболочек и поступают в общий лимфо- и кровоток. Структурно-функциональные изменения брыжеечных лимфатических узлов являются проявлением системного ответа лимфатической системы на цитостатическую терапию, а также реакцией на массивное всасывание химиопрепаратов через серозные оболочки, попадающие в регион лимфосбора брыжеечных лимфатических узлов. Изучение структурно-клеточной организации регионарных лимфатических узлов при моделируемом раке прямой кишки в условиях проведения системной химиотерапии позволяет оценить влияние такого воздействия на состояние звеньев лимфатической системы в целом и способности сохранения барьерно-детоксикационной функции, обеспечивающей их противоопухолевую резистентность и предотвращающей генерализацию эндотоксикоза.

Цель исследования – выявить характерные особенности структурной организации брыжеечных лимфатических узлов в условиях моделируемой злокачественной опухоли прямой кишки при внутрибрюшинном способе введения химиопрепаратов.

Материал и методы

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». У крыс-самцов индуцировали экспериментальную опухоль толстой кишки путем интаректальных 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 нед (всего 4 инстилляций) [7].

Определены экспериментальные группы: 1. Интактные животные (n=10). 2. Животные с индуцированной опухолью прямой кишки, без лечения (n=10); 3. Животные с индуцированной опухолью прямой кишки, леченные по схеме Мейо, внутрибрюшинное введение (n=10).

Химиотерапию экспериментальным животным проводили по схеме Мейо (5-фторурацил и лейковарин) спустя 11 мес после инстилляций МНМ в дозе, рассчитанной на кг веса животного. Внутрибрюшинное введение цитостатиков осуществлялось 3 курсами (3 дня каждую неделю) в дозе 0,1 мг лейковарина и 0,1 мг фторурацила.

Забор материала у животных проводился спустя 11 мес 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, их делили на центральные (проксимальные и дистальные) и периферические [5]. Забирали околоободочные брыжеечные лимфатические узлы (центральные дистальные), залегающие в вентральном (№ 1) и дорзальном (№ 2) концах корневого тела в общем корне брыжейки восходящей 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 гематоксилином и эозином, а также азур II и 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

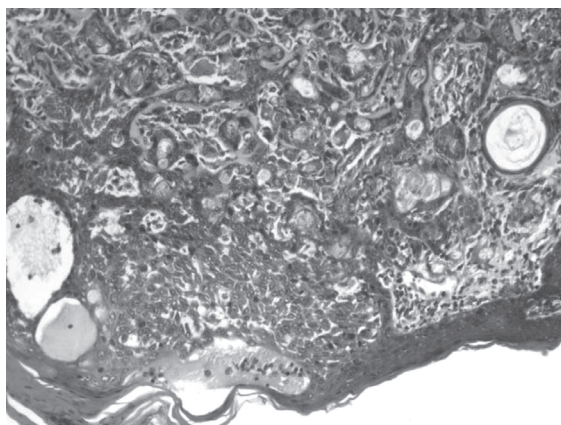


Рис. 1. Микрофото. Ткань опухоли в стенке прямой кишки у крыс. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 10×40

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

У всех экспериментальных животных спустя 11 мес 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. 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. Имелись участки опухоли с плоскоклеточной дифференцировкой, встречаются «луковицы» ороговения и роговые кисты. Отмечался инфильтрирующий рост за пределы слизистой прямой кишки в подслизистый и мышечный слои, а иногда – в окружающую жировую клетчатку (рис. 1).

В условиях внутрибрюшинного способа введения химиопрепаратов структура ткани опухоли

преимущественно сохранялась, однако признаки лечебного патоморфоза наблюдались как в эпителиальном, так и в стромальном компонентах опухоли. Эпителиальные клетки, составляющие паренхиму опухоли, изменились, что выражалось в некотором увеличении размеров самих клеток и их ядер, ослаблении интенсивности окраски ядер, обильной вакуолизации цитоплазмы, появлении «размытости» контуров отдельных клеток, в наличии признаков кариопикноза и кариорексиса в части клеток. Железистые структуры часто «разорваны», содержимое желез слизистое с примесью большого количества нейтрофильных лейкоцитов. В строме опухоли определялась очаговая воспалительная реакция с примесью лимфоидных клеток различной степени зрелости, макрофагов, нейтрофильных лейкоцитов. Встречались фокусы некрозов и кровоизлияний. В участках погибшей паренхимы отмечались очаги созревающей грануляционной ткани. Исследование лечебного патоморфоза опухоли выявило наличие 2 способов гибели раковых клеток – некроза и апоптоза.

В условиях роста экспериментальной злокачественной опухоли прямой кишки в брыжеечных лимфатических узлах отмечались признаки фолликулярной гиперплазии с увеличением доли герминативных центров (на 56,42 %, – в 1-м органе ($p < 0,001$) и на 61,74 % – во 2-м органе ($p < 0,001$)) и зоны мантии (на 64,34 % – в 1-м органе ($p < 0,001$) и на 61,02 % – во 2-м органе ($p < 0,001$)) (табл. 1). В клеточной популяции герминативных центров первого и второго органов статистически значимо возросла доля митозов, лимфобластов и средних лимфоцитов. При этом число зрелых лимфоцитов сократилось (табл. 2). Подобные изменения свидетельствуют об активации процессов клеточной пролиферации и бласттрансформации в условиях антигенной стимуляции в герминативных центрах. Число макрофагов оказалось ниже контрольных значений на 22,96 % во 2-м органе ($p < 0,01$).

Внутрибрюшинное введение химиопрепаратов не привело к изменению относительной площади вторичных лимфоидных узелков в целом, однако отмечался рост доли герминативных центров, наиболее выраженный во втором органе – на 22,22 % ($p < 0,001$). Размеры мантийной зоны статистически значимо сократились по сравнению с таковой в 1-й группе животных: на 25,63 % в первом лимфатическом узле ($p < 0,05$) и на 20,04 % – во втором ($p < 0,2$)

(табл. 1) Увеличение доли герминативных центров сопровождалось ростом числа низкодифференцированных и промежуточных форм лимфоидных клеток – лимфобластов и средних лимфоцитов, что указывает на активацию процессов бласттрансформации в этой структурной зоне. В пользу этого факта свидетельствует и увеличение ретикулярных клеток, как антигенпрезентирующих – на 19,86 % ($p<0,02$) и на 19,16 % ($p<0,02$) соответственно (табл. 2). Снижение митотической активности в

герминативных центрах первого брыжеечного лимфоузла (на 16,09 %, $p<0,05$) может свидетельствовать о том, что стимуляция к пролиферации в герминативных центрах первого органа начинается раньше – по мере продвижения лимфы, насыщенной антигенным материалом, по лимфатическим путям и падения концентрации последних в момент попадания в следующий орган, а также с разными регионами сбора лимфы для первого и второго лимфоузлов. В пользу этого факта свидетельству-

Таблица 1

Относительные площади структурно-функциональных зон брыжеечных лимфатических узлов в условиях роста экспериментальной злокачественной опухоли прямой кишки

Структурно-функциональные зоны	1-я группа животных, первый и второй брыжеечные л.у.	2-я группа животных, первый и второй брыжеечные л.у.	3-я группа животных, первый и второй брыжеечные л.у.
Герминативный центр	2,07 ± 0,16 % 1,5 ± 0,17 %	4,75 ± 0,46 %* 3,92 ± 0,22 %*	5,23 ± 0,37 % 5,04 ± 0,29 %**
Мантийная зона	1,99 ± 0,14 % 2,14 ± 0,11 %	5,58 ± 0,62 %* 5,49 ± 0,58 %*	4,15 ± 0,26 %** 4,39 ± 0,43 %**
Вторичные лимфоидные узелки	4,05 ± 0,16 % 3,64 ± 0,16 %	10,33 ± 0,69 %* 9,42 ± 0,9 %*	9,39 ± 0,5 % 9,44 ± 0,67 %
Первичные лимфоидные узелки	7,87 ± 0,29 % 8,23 ± 0,32 %	4,81 ± 1,21 %* 2,72 ± 0,26 %*	1,25 ± 0,16 %** 2,25 ± 0,19 %
Межузелковая зона	2,78 ± 0,08 % 2,69 ± 0,15 %	6,23 ± 0,71 %* 5,36 ± 0,53 %*	4,97 ± 0,32 % 5,77 ± 0,42 %
Паракортикальная зона	25,99 ± 1,15 % 22,55 ± 0,99 %	37,48 ± 2,86 %* 26,42 ± 2,54 %	20,42 ± 1,57 %** 33,07 ± 2,88 %
Мозговые тяжи	22,81 ± 0,71 % 24,21 ± 1,59 %	16,05 ± 1,56 %* 25,21 ± 4,33 %	25,82 ± 1,27 %** 20,52 ± 2,53 %
Мозговые синусы	29,41 ± 2,18 % 29,83 ± 1,37 %	16,05 ± 1,62 %* 23,49 ± 3,17 %	27,85 ± 2,99 %** 19,33 ± 2,37 %
Краевой синус	2,62 ± 0,13 % 3,64 ± 0,21 %	3,72 ± 0,1 %* 3,05 ± 0,42 %	3,81 ± 0,37 % 3,76 ± 0,39 %
Корковый промежуточный синус	1,03 ± 0,14 % 1,5 ± 0,09 %	1,93 ± 0,23 %* 1,71 ± 0,2 %	3,07 ± 0,43 %** 2,29 ± 0,32 %**
Капсула и трабекулы	3,41 ± 0,17 % 3,72 ± 0,12 %	3,4 ± 0,15 % 2,62 ± 0,25 %*	3,42 ± 0,29 % 3,57 ± 0,25 %
Корковое вещество	40,69 ± 1,86 % 37,1 ± 1,62 %	58,86 ± 3,58 %* 43,92 ± 3,99 %	36,03 ± 2,22 %** 50,53 ± 4,51 %
Мозговое вещество	52,23 ± 1,78 % 54,04 ± 1,62 %	32,09 ± 2,02 %* 48,71 ± 7,42 %	53,68 ± 3,49 %** 39,85 ± 4,36 %
В-зависимая зона	37,52 ± 2,09 % 38,77 ± 2,09 %	37,42 ± 3,5 % 42,71 ± 5,66 %	41,44 ± 3,03 % 37,98 ± 4,84 %
Т-зависимая зона	28,72 ± 1,17 % 25,24 ± 0,94 %	44,07 ± 3,72 %* 31,78 ± 3,03 %*	25,39 ± 1,85 %** 38,85 ± 3,26 %
Корково/мозговой индекс	0,78 ± 0,02 % 0,69 ± 0,02 %	1,83 ± 0,09 % 0,9 ± 0,01 %	0,67 ± 0,01 % 1,27 ± 0,02 %

Примечание: * – отличия статистически значимы по сравнению с 1-й группой животных ($p<0,05$); ** – отличия статистически значимы по сравнению со 2-й группой животных ($p<0,05$).

Таблица 2

**Цитоархитектоника структурно-функциональных зон брыжеечных лимфатических узлов
самцов крыс линии Вистар в условиях роста экспериментальной злокачественной опухоли
прямой кишки**

Клеточные элементы	1-я группа животных, первый и второй брыжеечные л.у.	2-я группа животных, первый и второй брыжеечные л.у.	3-я группа животных. первый и второй брыжеечные л.у.
Герминативный центр вторичных лимфоидных узелков			
Иммунобласты	6,36 ± 0,29 % 7,46 ± 0,41 %	11,24 ± 0,29 %* 9,86 ± 0,27 %*	11,43 ± 0,33 % 11,24 ± 0,46 %**
Средние лимфоциты	15,79 ± 0,52 % 13,65 ± 0,55 %	21,43 ± 0,68 %* 18,98 ± 0,63 %*	24,1 ± 0,54 %** 19,68 ± 0,67 %
Малые лимфоциты	67,25 ± 1,48 % 69,72 ± 1,22 %	56,09 ± 1,18 %* 61,55 ± 1,79 %*	53,58 ± 0,93 % 58,43 ± 1,33 %
Макрофаги	4,43 ± 0,31 % 4,05 ± 0,26 %	3,84 ± 0,21 % 3,12 ± 0,15 %*	3,31 ± 0,24 % 3,4 ± 0,24 %
Ретикулярные клетки	3,08 ± 0,3 % 2,77 ± 0,34 %	3,31 ± 0,25 % 2,87 ± 0,15 %	4,13 ± 0,17 %** 3,55 ± 0,21 %**
Клетки с фигурами митозов	3,08 ± 0,3 % 2,35 ± 0,34 %	4,1 ± 0,16 %* 3,62 ± 0,15 %*	3,44 ± 0,22 %** 3,69 ± 0,18 %
Паракортикальная зона			
Иммунобласты	1,86 ± 0,11 % 1,19 ± 0,15 %	2,86 ± 0,12 %* 3,48 ± 0,15 %*	3,16 ± 0,18 % 4,71 ± 0,25 %**
Средние лимфоциты	5,01 ± 0,26 % 4,49 ± 0,18 %	9,57 ± 0,37 %* 11,06 ± 0,47 %*	11,93 ± 0,42 %** 9,42 ± 0,34 %**
Малые лимфоциты	87,85 ± 1,29 % 89,27 ± 1,1 %	82,09 ± 0,93 %* 80,17 ± 1,2 %*	79,47 ± 1,08 % 79,81 ± 1,02 %
Макрофаги	1,76 ± 0,2 % 2,02 ± 0,16 %	2,55 ± 0,14 %* 2,13 ± 0,12 %	2,72 ± 0,11 % 2,59 ± 0,14 %**
Ретикулярные клетки	2,51 ± 0,22 % 2,48 ± 0,21 %	2,47 ± 0,09 % 2,53 ± 0,09 %	2,19 ± 0,17 % 2,79 ± 0,12 %
Тучные клетки	1,02 ± 0,18 % 0,55 ± 0,12 %	0,46 ± 0,09 %* 0,63 ± 0,09 %	0,53 ± 0,11 % 0,67 ± 0,12 %
Мозговые тяжи			
Средние лимфоциты	2,53 ± 0,19 % 2,69 ± 0,15 %	3,84 ± 0,25 %* 3,64 ± 0,19 %*	5,01 ± 0,28 %** 3,05 ± 0,14 %**
Малые лимфоциты	23,79 ± 0,65 % 25,53 ± 0,71 %	22,09 ± 0,91 % 21,51 ± 0,78 %*	25,6 ± 0,64 %** 25,79 ± 1,05 %**
Иммунобласты	3,05 ± 0,13 % 3,63 ± 0,22 %	3,67 ± 0,17 %* 3,73 ± 0,17 %	3,99 ± 0,12 % 3,24 ± 0,19 %
Незрелые плазмоциты	15,37 ± 0,54 % 13,93 ± 0,49 %	16,59 ± 0,55 % 19,78 ± 0,46 %*	14,47 ± 0,59 %** 18,85 ± 0,45 %
Зрелые плазмоциты	49,68 ± 0,82 % 48,36 ± 0,94 %	45,42 ± 0,94 %* 43,45 ± 0,71 %*	43,69 ± 0,72 % 41,22 ± 0,74 %**
Макрофаги	1,16 ± 0,17 % 1,52 ± 0,22 %	2,71 ± 0,11 %* 2,6 ± 0,11 %	2,59 ± 0,15 % 2,77 ± 0,12 %
Ретикулярные клетки	2,84 ± 0,19 % 2,93 ± 0,22 %	2,88 ± 0,09 % 2,78 ± 0,14 %	2,41 ± 0,13 %** 2,59 ± 0,15 %
Клетки с фигурами митозов	1,58 ± 0,16 % 1,41 ± 0,21 %	2,79 ± 0,1 %* 2,52 ± 0,11 %*	2,23 ± 0,16 %** 2,49 ± 0,17 %

Продолжение таблицы 2

Мозговые синусы			
Средние лимфоциты	3,76 ± 0,33 % 4,51 ± 0,22 %	4,82 ± 0,14 %* 5,19 ± 0,21 %*	4,53 ± 0,17 % 5,0 ± 0,2 %
Малые лимфоциты	54,01 ± 1,74 % 52,94 ± 1,16 %	46,19 ± 0,96 %* 41,91 ± 0,75 %*	47,15 ± 0,79 % 45,42 ± 0,81 %**
Иммунобласты	1,38 ± 0,2 % 1,38 ± 0,16 %	2,45 ± 0,1 %* 2,52 ± 0,16 %*	1,77 ± 0,24 %** 2,55 ± 0,17 %
Незрелые плазмоциты	2,76 ± 0,22 % 3,0 ± 0,26 %	6,57 ± 0,22 %* 6,2 ± 0,24 %*	7,28 ± 0,19 %** 6,61 ± 0,32 %
Зрелые плазмоциты	31,7 ± 0,85 % 32,67 ± 0,69 %	34,01 ± 0,85 % 38,56 ± 1,05 %*	33,27 ± 0,75 % 34,75 ± 0,78 %**
Макрофаги	1,38 ± 0,16 % 1,75 ± 0,22 %	2,28 ± 0,12 %* 2,09 ± 0,16 %	2,36 ± 0,18 % 1,98 ± 0,14 %
Ретикулярные клетки	3,76 ± 0,24 % 3,0 ± 0,22 %	2,89 ± 0,13 %* 2,77 ± 0,17 %	2,66 ± 0,15 % 3,12 ± 0,14 %
Тучные клетки	1,25 ± 0,12 % 0,75 ± 0,16 %	0,79 ± 0,13 %* 0,75 ± 0,13 %	0,98 ± 0,17 % 0,57 ± 0,12 %

Примечание: * – отличия статистически значимы по сравнению с 1-й группой животных ($p < 0,05$); ** – отличия статистически значимы по сравнению со 2-й группой животных ($p < 0,05$).

ют и более выраженные размеры герминативных центров во втором органе.

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 %, $p < 0,001$), во втором органе наблюдалась тенденция к увеличению. Паракортикальная гиперплазия сопровождалась увеличением числа лимфобластов и средних лимфоцитов и сокращением числа зрелых лимфоцитов (табл. 2). Такие преобразования свидетельствуют об активации процессов бласттрансформации в этой зоне брыжеечных лимфатических узлов. Увеличение макрофагальной активности в первом органе служит доказательством вышесказанного.

При внутрибрюшинном введении цитостатиков наблюдалось сокращение доли паракортикальной зоны в первом органе, что, однако, сопровождалось ростом числа средних лимфоцитов на 19,78 % ($p < 0,001$). Во 2-м органе отмечалось увеличение относительного количества лимфобластов на 26,12 %, ($p < 0,05$), при отсутствии изменений размеров паракортикальной зоны. Такие преобразования указывают на сохранение активности процессов бласттрансформации в исследуемой структурной зоне первого и второго органов. Увеличение содер-

жания моноцитарных макрофагов во втором органе на 17,76 %, ($p < 0,02$), как антигенпрезентирующих клеток служит доказательством вышесказанного (рис. 2).

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

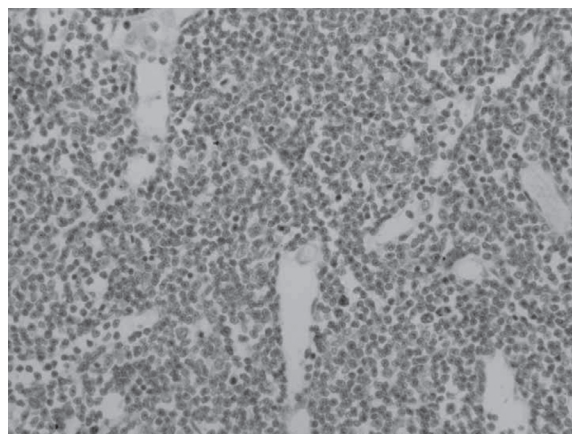


Рис. 2. Микрофото. Брыжеечный лимфатический узел. Паракортикальная гиперплазия. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 10×40

втором органе, в отсутствие изменений размеров изучаемой зоны, имело место увеличение числа средних лимфоцитов и незрелых плазмочитов. В мозговых тяжах обоих брыжеечных лимфатических узлов отмечается рост пролиферативной активности клеток (на 43,37 % – в 1-м органе ($p < 0,001$) и на 44,08 % – во 2-м ($p < 0,001$)). Увеличение числа низкодифференцированных и промежуточных форм плазматических клеток сопровождалось сокращением числа зрелых плазмочитов.

Внутрибрюшинное введение цитостатиков привело к увеличению доли мозговых тяжей в первом органе (на 37,84 %, $p < 0,001$), что сопровождалось ростом числа средних (на 23,35 %, $p < 0,01$) и малых лимфоцитов (на 13,71 %, $p < 0,01$). Однако имело место сокращение числа незрелых плазмочитов (на 12,78 %, $p < 0,02$), как промежуточных форм на пути образования плазматических клеток, а также ретикулярных клеток (на 16,32 %, $p < 0,01$), как антигенпрезентирующих клеток и клеток на стадии митотического деления (на 20,07 %, $p < 0,01$), что указывает на подавление активности гуморальных иммунологических процессов в этой зоне первого органа [2] в условиях введения цитостатических препаратов (табл. 1, 2).

Во втором лимфатическом узле размеры мозговых тяжей имели тенденцию к сокращению, что сопровождалось уменьшением числа средних лимфоцитов (на 13,46 %, $p < 0,05$) и увеличением числа зрелых лимфоцитов (на 16,59 %, $p < 0,01$). Внутрибрюшинный способ введения химиопрепаратов не повлиял на количественные изменения низкодифференцированных форм клеток плазматического ряда в мозговых тяжах второго органа, но число зрелых плазматических клеток несколько сократилось (на 5,13 %, $p < 0,05$).

В условиях роста злокачественной опухоли прямой кишки относительные размеры мозговых синусов в первом брыжеечном лимфатическом узле сократились на 45,43 % (или в 1,83 раза, $p < 0,001$), а краевого и коркового промежуточного синусов увеличились (на 29,57 % ($p < 0,001$) и 46,63 % ($p < 0,001$) соответственно). Такие изменения свидетельствуют об активном прямом пути транспорта лимфы, однако более выраженном лимфонополнении корковых промежуточных синусов, что, вероятно, и повлияло на изменения citoархитектоники в этой и других структурных зонах органа. Во втором брыжеечном лимфатическом узле наблюдалась

тенденция к уменьшению размеров мозговых синусов, в 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 значительно сократилась. В обоих органах уменьшилось число зрелых лимфоцитов (табл. 2).

Внутрибрюшинное введение химиопрепаратов привело к увеличению площади мозговых (на 42,37 %, $p < 0,001$) и корковых промежуточных синусов (на 37,13 %, $p < 0,05$) в первом брыжеечном лимфатическом узле (табл. 1), что указывает на активацию непрямого пути тока лимфы и способности к депонированию лимфы в органе. В цитологическом составе имело место уменьшение числа плазмобластов (на 27,76 %, $p < 0,02$) и увеличение числа незрелых плазмочитов (на 9,75 %, $p < 0,05$).

Во втором органе, в отсутствие изменений размеров мозговых синусов, отмечалась тенденция к увеличению доли корковых промежуточных синусов (на 25,33 %, $p < 0,2$), что указывает на внутриузловое перераспределение лимфы, включающее корковые промежуточные синусы, при этом – замедление лимфотока, более значительное его лимфонополнение, чем во 2-й группе, однако менее выраженное, чем в первом органе. Увеличилось число малых лимфоцитов (на 7,73 %, $p < 0,01$) и зрелых плазматических клеток (на 9,88 %, $p < 0,01$).

Структурные изменения обоих 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, значительно увеличились (табл. 1).

Преобразования микроанатомической организации брыжеечных лимфатических узлов при внутрибрюшинном введении химиопрепаратов в первом лимфатическом узле привели к статистически значимому сокращению относительной площади коркового вещества (на 38,79 %, $p < 0,001$)

и увеличению мозгового вещества (на 40,22 %, $p < 0,001$). Во 2-м брыжеечном лимфоузле значимых изменений не произошло (табл. 1). Размеры зоны, населенной преимущественно В-лимфоцитами, не претерпели достоверно значимых изменений. Совокупная площадь Т-зависимой зоны в первом брыжеечном лимфатическом узле сократилась (на 42,39 %, $p < 0,001$). Во втором органе этот показатель не изменился.

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 внутрибрюшинным введением цитостатиков корково-мозговой индекс для первого лимфатического узла составил 0,67, а для второго – 1,27.

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 цитоархитектоники в зонах органа, ответственных за процессы детоксикации и противоопухолевую резистентность.

При внутрибрюшинном введении химиопрепаратов наблюдалось сохранение активности процессов пролиферации и бласттрансформации в герминативных центрах и паракортикальной зоне, что, однако, сопровождалось признаками подавления иммунологических процессов в мозговых тяжах. Выявлена активация непрямого пути тока лимфы, перераспределение ее в корковые промежуточные и мозговые синусы. Отмечается неравномерность структурно-клеточных преобразований в 1-м и 2-м брыжеечных лимфатических узлах, связанная с разными регионами сбора лимфы. Транспортная функция брыжеечных лимфатических узлов увеличилась.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Тарасова А.С. и др. Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с применением пролонгированной предоперационной химиолучевой терапии // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 6 (54). С. 5–12.
2. 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.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. Т. 21, № 2 (80). Прил. № 1.
4. Кузнецов М.А. Результаты предоперационной химиолучевой терапии рака прямой кишки // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 2 (50). С. 61–64.
5. Петренко В.М. Топография брыжеечных лимфатических узлов белой крысы // Успехи современного естествознания. 2011. № 9. С. 44–48.
6. Иванова Ф.Г., Гольдберг В.Е., Горбунова В.А. Анализ эффективности и токсичности стандартной химиотерапии при раке толстой кишки // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 2 (38). С. 47–50.
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.

Поступила 27.05.13