

ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НАЧАЛЬНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

*Жасур Алимджанович Ризаев¹, Алишер Исамиддинович Хазратов¹,
Андрей Константинович Иорданишвили²*

¹ Самаркандский государственный медицинский институт. 140161, Республика Узбекистан, г. Самарканд, ул. Амира Тимура, д. 18

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

E-mail: alisherhazratov@mail.ru

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: канцерогенез; слизистая оболочка полости рта; колоректальный рак; онкогенез; канцерогены; гидразины; афта; язва; гиперкератоз; атрофия; акантоз; гиперплазия; паракератоз; дисплазия; аденокарцинома.

Введение. Продолжительность жизни больных раком толстой кишки напрямую связана со степенью распространенности опухолевого процесса. При выявлении заболевания на ранних стадиях (I стадии) уровень пятилетней выживаемости достаточно высок и составляет 93,2%, однако по мере роста и метастазирования опухоли наблюдается резкое снижение данного показателя. Так, при диагностировании процесса на II стадии уровень пятилетней выживаемости снижается до 72,2% и составляет всего 44,3% при вовлечении в патологический процесс регионарных лимфатических узлов (III стадия). При наличии отдаленных метастазов (IV стадия) показатель пятилетней выживаемости не превышает 8,1%. Искусственно индуцированные с помощью определенных канцерогенов опухоли у лабораторных животных создают возможность для исследования различных аспектов канцерогенеза, которые не могут быть эффективно изучены непосредственно на человеческом организме. На сегодняшний день разработано значительное количество экспериментальных моделей инициации опухолевого роста в различных органах. Одной из них является диметилгидразиновая (ДМГ) модель. Метаболические изменения, возникающие при индукции опухолевого процесса с помощью ДМГ, близки к тем, которые имеют место у человека при развитии рака толстой кишки. Учитывая, что заболевания желудочно-кишечного тракта часто сопровождаются изменениями в полости рта, а это в значительной степени обусловлено морфофункциональным единством слизистой оболочки рта и всего пищеварительного тракта, представляется важной роль врача в ранней онкологической настороженности для выявления злокачественных новообразований кишечника на ранней стадии их развития.

Цель работы. Исследовать морфологическое состояние слизистой оболочки пасти при экспериментальном канцерогенезе.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 168 половозрелых беспородных белых крысах-самцах с массой тела $175,0 \pm 4,2$ г, которых содержали в стандартных условиях вивария. Все манипуляции с экспериментальными животными осуществляли с соблюдением правил Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей, а также согласно научно-практическим рекомендациям по содержанию лабораторных животных и работы с ними. Животные были разделены на группы: контрольная группа — 84 особи; опытная группа со смоделированным аденокарциноматозом толстой кишки — 84 особи. Через каждые 30 суток эксперимента из контрольной и опытной групп было выведено по 12 животных. Канцерогенез моделировали путем введения 1,2-диметилгидразина дигидрохлорида (ДМГ) фирмы Sigma-aldrich chemie (Япония), предварительно разведенного изотоническим раствором натрия хлорида. Канцероген вводили подкожно в межлопаточный участок в дозе 7,2 мг/кг 1 раз в неделю в течение 30 недель, четко по массе животного из расчета 0,1 мл раствора ДМГ на 10 грамм массы тела. Гистологическое исследование производили бинокулярным микроскопом Leika (Германия), увеличением объектива $\times 10$, $\times 40$, фотодокументирование производили цветной веб-камерой МД130. Полученные в ходе исследования цифровые данные вносили в базу данных, созданную в программе Microsoft Access. Статистическую обработку произвели с применением программы Statistica for Windows версии 7.0.

Результаты. Установили, что наиболее часто встречаемые у животных опытной группы опухоли толстой кишки, индуцированные ДМГ, по макроскопическому строению разделялись на экзофитные (до 80%) и экзофитно-эндофитные (5–10%) новообразования. Гистологически индуцированные опухоли кишечника были представлены опухолевыми образованиями двух типов: доброкачественными полипами (бороздчатыми и аденоматозными) и злокачественными экзофитными аденокарциномами, которые, по всей вероятности, являлись результатом озлокачествления аденоматозных полипов. Аденоматозная ткань полипов была хорошо отграничена от слизистой оболочки, образующей основание такой опухоли, и признаков инвазии не отмечалось. Экзофитные аденокарциномы характеризовались более крупными размерами по сравнению с размерами полипов. Кроме того, они отличались выраженными признаками клеточной и структурной атипии паренхимы. Обязательным характерным компонентом их структуры было наличие тубулярных образований неправильной формы. Основание таких опухолей, как правило, было представлено атипичной железистой тканью с мелкими неправильной формы железами, которые проявляли признаки инвазивного роста в подлежащие более глубокие отделы стенки толстой кишки.

Через 1 месяц от начала эксперимента в слизистой оболочке пасти (СОП) животных выявлялись морфологические изменения ткани с неравномерной атрофией, сглаживанием эпителиальных сосочков и гиперхромией клеток базального слоя. Микроскопические исследования СОП животных опытной группы через 2 месяца от начала введения ДМГ показали, что в фрагментах изученной СОП среди клеток плоского эпителия определялись темноокрашенные железистоподобные структуры, а также хрящевая пластинка. Под пластинами хрящевой ткани можно было визуализировать клеточно-волоконистую строму с большим количеством полигональных и вытянутых клеток с гиперхромными ядрами. Формирование хронической неопластической интоксикации (3-и и 4-е месяцы эксперимента) при действии ДМГ приводило к реорганизации хондроитинподобных клеток, что наблюдали в виде скоплений полиморфных атипических хондроидоподобных клеток с признаками полиморфизма ядер и среди гиалиновых волокон и соединительной ткани в виде очаговых скоплений гистиогенных клеток на фоне ангиоматоза. На 5–6-х месяцах от начала введения ДМГ выявлены значительные деструктивные изменения в СОП животных опытной группы. Гистологические исследования СОП животных опытной группы через 7 месяцев после ДМГ поражения позволили выявить глубокие деструктивно-дегенеративные изменения всех ее компонентов. Проведенные гистологические исследования СОП животных опытной группы в динамике формирования хронической неопластической интоксикации, индуцированной введением диметилгидразина, установили развитие деструктивно-дегенеративных и склеротических изменений СОП, выраженность которых нарастала соответственно сроку эксперимента и наблюдения за животными.

В результате проведенного исследования СОП и окружающих тканей в экспериментальном канцерогенезе кишечника у крыс опытной группы были выявлены следующие изменения. В первые 2 месяца изменений, характерных для опухолевого поражения, не наблюдалось. На 3-м месяце были выявлены явные признаки полиморфизма ядер атипических полиморфных клеток. На 4–6-м месяцах эксперимента у животных опытной группы отмечался ангиоматоз СОП и окружающих тканей с паретическим расширением просвета сосудов. На 7-м месяце экспериментального канцерогенеза в СОП животных опытной группы были отмечены признаки метастазирования опухолевых клеток с элементами костного мозга в прилегающие ткани, что свидетельствовало о высоком риске действия канцерогенных веществ, в частности, введения 1,2-диметилгидразина дигидрохлорида, не только на кишечник, но и на весь желудочно-кишечный тракт, включая СОП и окружающие ее ткани.

Заключение. Можно заключить, что выявленные морфофункциональные изменения в толстой кишке и слизистой оболочке пасти животных, вызванные смоделированным химическим канцерогеном, свидетельствуют о высоком риске развития злокачественной опухоли с распространением во все отделы желудочно-кишечного тракта, в том числе органы и ткани жевательного аппарата животного. Полученные результаты настоящего экспериментального исследования могут явиться предпосылкой для разработки профилактических мер, направленных на снижение риска распространения неопластического процесса на слизистую оболочку полости рта, что важно уточнить в процессе разработки алгоритма оказания медицинской помощи пациентам со злокачественными новообразованиями кишечника.