

Стручко Г. Ю., Меркулова Л. М., Москвичев Е. В., Кострова О. Ю., Михайлова М. Н., Галялtdинов А. М., Давыдов А. Е., Лукова Т. П.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АУТОЛИЕНОТРАНСПЛАНТАЦИИ
ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПОСТСПЛЕНЭКТОМИЧЕСКОГО
ГИПОСПЛЕНИЗМА И ПОДАВЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ**

*Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова,
г. Чебоксары, Россия*

По мнению ряда авторов, канцерогенез обусловлен нарушением взаимодействия проонкогенных и антионкогенных факторов, в основе которых лежит изменение генома моноклона клеток [1]. Проанализировав доступную нам литературу, можно с уверенностью заключить, что этиология и механизмы развития опухоли гетерогенны [2, 3].

Пристальное внимание, особенно в последние годы, уделяется нарушениям иммунной системы, которые в ряде случаев предшествуют образованию опухоли, а в других — сопутствуют канцерогенезу.

Успешное развитие фундаментальной онкоиммунологии обусловлено, прежде всего, достижениями общей иммунологии, молекулярной биологии и генетики. В результате, во многом стали понятны сущность и особенности формирования противоопухолевой иммунной защиты, начиная от процесса распознавания опухолевых антигенов и заканчивая реализацией механизмов уничтожения опухоли. Параллельно с этим произошла трансформация некоторых взглядов на взаимоотношение клеток системы иммунитета и опухоли. Таким образом, современную онкоиммунологию характеризуют переосмысление некоторых ранее незыблемых утверждений и приход к тому, что онкологические заболевания — не иммунопатология, в отличие от аутоиммунных и аллергических заболеваний,

при которых нарушения в системе иммунитета являются главной причиной развития заболевания. При опухолевом процессе изменения со стороны иммунной системы во многих случаях обусловлены влиянием уже возникшей и развивающейся опухоли, т. е. вторичны [4].

В литературе много сведений о клинических и иммунологических нарушениях, развивающихся после спленэктомии, причем их патогенез, как правило, сложен и многоступенчат. В наших предыдущих работах было показано, что вторичный иммунодефицит, развившийся на фоне удаления селезенки, приводит к формированию опухолей, имеющих достоверно более низкую степень клеточной дифференцировки и достоверно более высокий индекс клеточной пролиферации в умеренно- и низкодифференцированных опухолях.

Одним из самых эффективных способов коррекции развивающегося постспленэктомического гипоспленизма является гетеротопическая аутотрансплантация фрагмента ее ткани в хорошо кровоснабжаемые органы (большой сальник, брыжейка кишки). Немногочисленные клинические и экспериментальные результаты применения аутолиенотрансплантации демонстрируют ее эффективность как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде [5].

Цель работы — получить новые экспериментальные данные о морфологии опухоли толстой кишки на фоне аутолиенотрансплантации и разработать рекомендации по ее использованию как метода, препятствующего или сдерживающего развитие злокачественной опухоли на фоне иммунодефицитного состояния.

Материалы и методы

Эксперименты проводились на 75 белых нелинейных крысах, которые были разделены на следующие группы: 1) интактные крысы с внутрибрюшинным введением канцерогена (1,2-диметилгидразин) из расчета 20 мг/кг 1 раз в неделю в течение 4 недель; 2) крысы с введением 1,2-диметилгидразина в вышеуказанной дозе и интервалах, которым за 30 дней до начала курсового использования канцерогена удалялась селезенка; 3) крысы с введением 1,2-диметилгидразина в вышеуказанной дозе и интервалах, которым проводилась гетеротопическая аутотрансплантация фрагмента селезенки после экспериментальной спленэктомии.

С помощью иммуногистохимических, люминесцентно-гистохимических, общегистологических, иммунологических и гематологических методов исследовали тимус и органы ЖКТ, которые изымались через 90 и 150 суток после окончания эксперимента.

Результаты и обсуждение

Установлено, что через 3 месяца после курсового введения канцерогена предопухолевые изменения в толстой кишке у крыс всех групп при схожести морфологической картины имеют некоторые отличия в молекулярном фенотипе. Это проявляется в достоверно более высокой экспрессии в аденомах белка-регулятора апоптоза p-53, а также ангиогенного фактора VEGF в группе спленэктомированных крыс и животных с аутотрансплантацией селезенки по сравнению с животными при изолированном введении канцерогена. Через 5 месяцев после окончания курсового введения канцерогена в толстой кишке формируются одна, реже две опухоли. Они имеют, преимущественно, эндофитный или циркулярный тип роста и глубокую инвазию в кишечную стенку с переходом на се-

розную оболочку и околокишечную жировую клетчатку. Размеры опухоли также вариabельны, но чаще не превышают 1 см. Морфологически опухоли представлены аденокарциномой, преимущественно высокой и умеренной степени дифференцировки.

При сравнении экспрессии маркеров клеточной пролиферации в опухолях у животных трех групп был выявлен ряд достоверных отличий. Установлено, что высокую интенсивность клеточной пролиферации Ki-67 (более 50 %) у крыс с изолированным введением канцерогена имеют 18 % опухолей с GRADE 1 и 52 % — с GRADE 2. В группе с аутотрансплантацией селезенки высокая клеточная пролиферация отмечена в 23 % опухолей с GRADE 1 и лишь 48 % опухолей — с GRADE 2. В группе спленэктомизированных крыс высокая пролиферация опухолевых клеток отмечена в 21 % опухолей с GRADE 1; в 78 % — с GRADE 2 и в 100 % — с GRADE 3.

Установлено, что опухоли, развившиеся на фоне вторичного иммунодефицита после спленэктомии, имеют более низкую степень клеточной дифференцировки и достоверно более высокий индекс клеточной пролиферации Ki-67 в умеренно и низко дифференцированных опухолях по сравнению с группой контроля, тогда как в группе с аутотрансплантацией селезенки и введением канцерогена достоверных отличий по сравнению с группой контроля не отмечено. Достоверных отличий в экспрессии другого маркера клеточной пролиферации PCNA в опухолях всех экспериментальных групп не выявлено.

Установлено, что в высокодифференцированных опухолях у крыс с изолированным введением канцерогена гиперэкспрессия p53 выявляется в 17 % опухолей, в умеренно дифференцированных — в 33 %. У крыс с аутотрансплантацией селезенки гиперэкспрессия p53 отмечена в 21 % опухолей с GRADE 1 и 29 % опухолей — с GRADE 2. В опухолях крыс с вторичной иммунной недостаточностью после спленэктомии гиперэкспрессия p-53 выявлялась в 20 % высокодифференцированных опухолей, в 64 % — с умеренной дифференцировкой и в 100 % — низкодифференцированных новообразований.

Через 5 месяцев после спленэктомии на фоне применения канцерогена отмечается атрофия тимопоэтического компонента и его структурная перестройка. Это проявляется в опустошении и атрофии долек с формированием «полей» эпителиоцитов мозгового вещества, снижении клеточной пролиферации, уменьшении числа клеток тимопоэтического микроокружения дольки, уменьшении зрелых тимоцитов как в корковом, так и в мозговом веществе, а также повышенной экспрессией белка p53. Гетеротопическая аутотрансплантация селезенки с введением канцерогена также сопровождается инволютивными изменениями в тимусе, но с сохранением нормальной цитоархитектоники дольки, компонентов тимопоэтического микроокружения и клеточной пролиферации в корковом и мозговом веществе.

Таким образом, можно сделать вывод, что опухоли у крыс с аутотрансплантацией селезенки имеют менее агрессивную морфологию и иной молекулярный фенотип по сравнению с опухолями, сформировавшимися в условиях иммунной недостаточности после спленэктомии. Вероятно, это может быть обусловлено, в том числе, частичной компенсацией тафтинсовой недостаточности. Следова-

тельно, аутотрансплантация селезенки может рассматриваться как перспективный метод коррекции недостаточности противоопухолевого иммунитета у животных с вторичной иммунной недостаточностью после спленэктомии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Копнин, Б. П.* Современные представления о механизмах злокачественного роста / Б. П. Копнин // Материалы X Российского онкологического конгресса. М. : РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2006. С. 99–102.
2. *Гарин, А. М.* Эндокринная терапия и гормонозависимые опухоли / А. М. Гарин. М. : Триада, 2005. 240 с.
3. *Шанин, В. Ю.* Канцерогенез / В. Ю. Шанин // Кл. медицина и патофизиология. 1996. № 3. С. 102–114.
4. *Бережная, Н. М.* Иммунология злокачественного роста / Н. М. Бережная, В. Ф. Чехун. М. : Медицина, 2005. 790 с.
5. *Куш, Н. П.* Спленэктомия у детей / Н. П. Куш, И. П. Журило, В. П. Кононученко // Хирургия. 1988. № 7. С. 84–88.