

24. Pathogenesis of therapy refractory ulcus cruris / M. Stucker, K. Harke, T. Rudolph, P. Altmeyer // Hautarzt. - 2013. - Vol. 54(8). - P. 750-755.

25. The diagnosis and management of 689 chronic leg ulcers in a single-visit assessment clinic / D.J. Adam, J. Naik, T. Hartshorne // Eur J Vase Endovasc Surg. - 2012. - Vol. 25(5). - P. 462-468.

26. Stansby G. Subfascial endoscopic perforator surgery (seps) / G. Stansby, P. Lintott // Angiology and vascular surgery. - 2009. - Vol. 51 - P. 34-40.

27. Understanding venous leg ulcers pain: results of a longitudinal study / K.A. Nemeth, M.B. Harrison, I.D. Graham, S. Burke // Ostomy Wound Manage. 2010. - Vol. 50(1). - P. 34-46.

28. Venous leg ulcers after hip replacement. A clinical evaluation at 5 to 12 years / J.S. Mehta, N. Nicolaou, S. Kiryluk, M.J. Fordyce // J Bone Joint Surg Br. - 2013. - Vol. 85(7). - P. 960-962.

ИНДУКЦИЯ НЕОЛИМФОГЕНЕЗА

Р.А. Рустамханов

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет

Рустамханов Расул Айдарович,

ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО БГМУ, 450000, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел. 8 (347) 237-43-58, e-mail: weather86@mail.ru

Представлен обзор литературы, посвященный проблеме индукции, трансплантации и искусственного создания новых лимфатических узлов. Освещены результаты исследований отечественных и зарубежных ученых в данной области.

Ключевые слова: новый лимфатический узел, индукция неолимфогенеза, противопухольный специфический иммунитет, иммунотерапия.

INDUCTION OF NEOLIMFOGENESIS

R.A. Rustamkhanov

Bashkir State Medical University, Ufa

An overview of literature devoted to the problem of induction, transplantation and artificial creation of new lymph nodes has done. Results of research of domestic and foreign scholars in the field were presented.

Keywords: new lymph node, induction of neolimfogenesis, antitumor specific immunity, immunotherapy.

Лимфатическая система обеспечивает водный, окислительный, иммунный гомеостаз организма, поддерживает постоянство белкового, липидного, минерального равновесия между тканевой жидкостью и кровью. Что касается лимфатических узлов, то сегодня не вызывает сомнений тот факт, что эти органы участвуют в двух системах – лимфатической и лимфоидной. Лимфатическая система представлена синусной системой лимфатического узла, наполненной лимфой, которая «перекачивается» из афферентных сосудов узла в эфферентные благодаря сократительной деятельности гладкомышечного аппарата лимфоузла. С другой стороны, лимфоидная паренхима лимфатического узла, несомненно, должна быть отнесена к лимфоидной (иммунной) системе, поскольку выполняет функцию по нейтрализации того антигенного материала,

который поступает в узел с афферентной лимфой, т.е. функцию, которая называется интракорпоральной естественной лимфодетоксикацией [4].

Лимфатическая система является составной частью сосудистой и представляет как бы добавочное русло венозной системы, в тесной связи с которой она развивается и с которой имеет сходные черты строения. Лимфатические узлы расположены по ходу лимфатических сосудов, вместе с ними составляют лимфатическую систему [6].

У млекопитающих, в том числе и у человека, число лимфатических узлов постоянное (600-800 ед.). Они закладываются внутриутробно и функционируют в течение жизни. Вследствие контакта с инфекционными или иными агентами, с возрастом число функционирующих лимфатических узлов уменьшается (300-600 ед.). Снижение числа лим-

фатических узлов и их активности создают предпосылки к развитию различных заболеваний, в том числе и рака [7].

Несмотря на значительное количество научных работ, посвященных лимфатической системе, до сих пор остаются вопросы, требующие ответа, расшифровки, возможно и иной трактовки. Особенно это касается онкологических заболеваний, для которых характерно вовлечение лимфатического аппарата в патологический процесс [7]. Создание новой лимфоидной ткани, способной вызвать специфический иммунный ответ, может оказаться прорывом в лечении таких заболеваний как рак и тяжелых инфекций, используя иммунотерапию [13].

С целью противодействия развитию неопластических процессов японские ученые осуществили пересадку мыши искусственного лимфатического узла, и он успешно начал производить иммунные клетки. Искусственный лимфатический узел, который используют Noriaki Okamoto, Risa Chihara, Chiori Shimizu, Sogo Nishimoto and Takeshi Watanabe [11] из института физических и химических исследований RIKEN в Японии (Institute of Physical and Chemical Research - RIKEN) состоит из коллагенового каркаса, пропитанного стромальными и дендритными клетками, полученного из тимуса новорожденных мышей. Эту «конструкцию» сначала имплантировали мыши со здоровой иммунной системой, которую вакцинировали безвредным антигеном, что вызывает иммунный ответ. Стромальные клетки привлекали в искусственный узел клетки иммунной системы (Т и В лимфоциты) здорового организма. После этого лимфатический узел перенесли в мышью с нефункционирующей иммунной системой. Лимфоциты быстро распространялись из искусственного узла в собственные лимфатические узлы животных, которые были «пустыми» из-за отсутствия иммунной активности. Когда исследователи ввели безвредные антигены мышам с иммунной недостаточностью, пересаженная иммунная система активно откликнулась, производством большого количества лимфоцитов для нейтрализации чужеродных молекул, эта реакция сохранилась и через месяц.

Метастатическая активность раковых клеток часто бывает связана с активностью клеточной инвазии. Аноикоз является видом апоптоза; он возникает из-за недостаточных или ненадлежащих контактов в клеточной матрице [9,10]. Аноикоз играет важную роль в регуляции тканевого гомеостаза при реконструкции ткани, а также в развитии опухолевых метастазов, поэтому наличие сопротивляемости аноикозу считается важным фактором для метастазирования раковых клеток. Таким образом, вещества, индуцирующие аноикоз, могут стать новым противометастатическим средством [3]. Противоопухолевый иммунный ответ, вызванный вследствие активации новых лимфатических узлов, способен индуцировать клеточный иммунитет в заинтересованной области.

Первые эксперименты по созданию лимфатических узлов

Впервые о создании новых лимфатических уз-

лов упоминалось в статье доктора Генри Л. Джаффе (Bellevue Hospital, Нью-Йорк) в 1928 году.

Первые свои эксперименты они проводили на морских свинках. К сожалению, их первый опыт оказался неудачным, потому что трансплантация лимфатических узлов шеи у морских свинок неизбежно приводила к абсцедированию в послеоперационном периоде. Они это связывали с первичным инфицированием лимфатических узлов. Даже использование молодых морских свинок, около 25-дневного возраста, часто давали тот же результат. В дальнейшем, отказавшись от исследований на морских свинках, они использовали крыс-альбиносов, которые весьма устойчивы к гнойной инфекции. Они использовали крыс возрастом от трех до пяти недель. Пересадка лимфатических узлов крысам-альбиносам оказалась успешной в 90% случаях.

Результаты трансплантации изучали с интервалом в 24 часа с первых по 35 сутки. Большинство лимфатических узлов были удалены на вторые и седьмые сутки, так как это период наиболее активной регенерации. Полученные ткани фиксировали в растворе Боуэна, растворе Хелли и спирте.

В конце первых суток обнаруживали обширный некроз в центре пересаженного лимфатического узла. Также в периферическом синусе узла были найдены несколько лимфоцитов. Большая часть ретикула при пересадке была сохранена, хотя и была скрыта в центральной части с клеточным «мусором». Сосуды в ткани вокруг пересаженной области были не расширены.

К концу вторых суток результаты трансплантации идентифицировались четче. Центральная зона некроза, была значительно уменьшена в размерах, периферические края хорошо сохранившейся ткани и в промежуточной зоне гиперпластический ретикулум. Ретикулум содержал большое количество митотических фигур. Маргинальная зона содержала в основном малые лимфоциты и случайные большие лимфоциты. В области ворот лимфатического узла были обнаружены расширенные кровеносные сосуды, а кровь проникающая в узел распространялась по периферии.

На третий день после трансплантации некротических масс становилось меньше, а ретикулум более заметным. По периферии наблюдалась зона малых лимфоцитов, среди которых встречались и более крупные лимфоидные клетки. Много лимфоидной ткани образовывалось из ретикула, где гиперплазия ретикулярных клеток являлась более заметной. Формирование лимфоцитов наблюдалось также в соединительной ткани за пределами пересаженного лимфатического узла.

На четвертый день клеточный «мусор» практически отсутствовал. Пересаженный лимфатический узел больше был похож на нормальный лимфатический узел с организованными сосудами в области ворот. Образование лимфоидной ткани наблюдалось также за пределами пересаженного лимфатического узла. Выявлялась тенденция к структурированию периферии и мозговой части лимфатического узла.

Через пять суток регенерация лимфатического узла практически была завершена. Пересаженный лимфатический узел еще больше напоминал нормальный. Лимфатические капилляры в воротах узла были заполнены лимфоцитами. Ретикулум становился еще заметнее, а количество митозов увеличивалось. У нового лимфатического узла становились различимы кора и мозговое вещество лимфатического узла.

На шестые сутки пересаженный узел полностью регенерировал. Эфферентные лимфатические сосуды прослеживались от ворот узла и в окружающих тканях [12].

Феномен неолимфогенеза

Феномен неолимфогенеза впервые описан в работах Ганцева Ш.Х. [1]. Неолимфогенез это образование новых, упрощенного строения лимфатических узлов взамен тех, которые потеряли возможность противостоять метастатическим раковым клеткам.

Вновь образованный лимфатический узел имеет единый сосуд – афферентный и эфферентный (в норме – 4-6 афферентных и 1 эфферентный сосуд). Неолимфогенез при раке – пример адаптационных ресурсов и саморегуляции биологических систем в противостоянии неопластическим процессам [2]. Стимуляция развития приносящих лимфатических сосудов связана с продукцией VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) первичной опухолью [8]. Вновь образованные лимфатические узлы изучены гистологически. Все они имеют типичную гистологическую структуру лимфатического узла. Появление вновь образованных лимфатических узлов при раке можно рассматривать как компенсаторный механизм естественной противоопухолевой защиты. Лимфоциты, содержащиеся в этих лимфатических узлах, обладают высоким противоопухолевым потенциалом. Это объясняется индукцией специфического противоопухолевого иммунитета.

По данным классических анатомических изданий, формирование лимфатической системы у человека завершается на этапе эмбриогенеза, и все изменения сводятся к уменьшению количества общей массы лимфоидной ткани и ее активности. Эти данные существенно влияют в целом на теорию развития лимфатической системы в норме и при патологии, в частности, онкологии [7], так как создают предпосылки к пересмотру роли лимфатической системы при метастазах рака в региональный лимфатический коллектор [2].

В ходе выполнения научной работы исследователи установили новые, ранее не описанные факты при метастатическом раке – неомикролимфангиогенез с замещением капсулы лимфатического узла и неолимфогенез при блоке сторожевого лимфатического узла, а в последующем и других [2].

Целевое использование лекарственных средств нового поколения на базе регуляторных факторов клеток протективной системы – цитокинов, моноклональных антител к ним и их рецепторам и антагонистам позволит управлять процессами воспаления, остеогенеза, ангиогенеза и склерогенеза. Воздействие на регионарные лимфатические узлы

позволит корректировать процессы канцерогенеза, локального ангиогенеза опухоли и лимфогенного метастазирования [5].

Таким образом, изыскания ученых по данной проблематике являются актуальными, и по сей день. Полученные результаты многолетних исследований доказывают, что лимфатическая система, а в частности «аденология» является перспективным научным направлением.

Изучение механизмов индукции и способов регуляции неолимфогенеза, предоставит в перспективе возможность задействовать новые лимфатические узлы в пораженных раковыми клетками областях. Внедрение индуцированных лимфатических узлов в клиническую онкологию позволит по-новому взглянуть на лечение первичных и метастатических опухолей.

Индукция новой лимфоидной ткани может быть важным и выгодным методом для создания достижений в области иммунотерапии, а также для исследования физиологических функций лимфоидной ткани в естественных условиях.

Список литературы

1. Ганцев Ш.Х. Новые технологии диагностики и лечения рака молочной железы // Креативная хирургия и онкология. - 2009. - №1. - С. 6-9.
2. Ганцев Ш.Х. Новое к теории метастазирования рака и подходам к его лечению // Креативная хирургия и онкология. - 2010. - №4. - С. 5-11.
3. Канада А., Ганцев Ш.Х., Умегава К. Ингибирование клеточной инвазии и индуцирование ангиокоза в клетках меланомы у мышей при помощи противовоспалительного препарата DTCM-глутарида // Креативная хирургия и онкология. - 2012. - №3. - С. 4-9.
4. Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С. Лимфология. – Новосибирск: Манускрипт, 2012. – С. 4-5.
5. Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С. Лимфология. – Новосибирск: Манускрипт, 2012. – 1096 с.
6. Привес М.Г. Анатомия человека. – М.: Медицина, 1985. – 454 с.
7. Способ моделирования неолимфогенеза в эксперименте. Патент на изобретение № 2422914, зарегистрирован 27.06. 2011 г.
8. Фильченков А.А. Лимфангиогенез и метастазирование опухолей. - М.: Онкология, - 2009. - Т. 11. - № 2. - С. 94-103.
9. Coates J.M., Galante J.M., Bold R.J. Cancer therapy beyond apoptosis: autophagy and anoikis as mechanisms of cell death // J. Surg. Res. - 2010. – Vol. 164. – P. 301-308.
10. Grossmann J. Molecular mechanisms of detachment-induced apoptosis-anoikis // Apoptosis. - 2007. – Vol. 7. – P. 247-260.
11. Noriaki O., Risa C., Chiori S., Sogo N., Takeshi W. Artificial lymph nodes induce potent secondary immune responses in naive and immunodeficient mice // The Journal of clinical investigation, 2007. – Vol. 117. – P. 997-1007.

12. Henry L. Jaffe, Maurice N. Richter. The regeneration of autoplasmic lymph node transplants // The journal of experimental medicine. – 1928. – Vol. XLVII. – P. 977 – 983.

13. Synthesis of artificial lymphoid tissues with immunological function / Y. Kobayashi, T. Watanabe // Trends in Immunology. - 2010. – Vol. 31. – P. 422-428.

ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ КАНЦЕРОМАТОЗ. ОБЗОР МИРОВОГО ОПЫТА

С.В. Соломенный, Р.С. Минигазимов

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО
ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа

Соломенный Сергей Владимирович,

аспирант кафедры онкологии с курсами онкологии
и патологической анатомии ИПО БГМУ,
450054, Россия, Республика Башкортостан,
г. Уфа, Пр. Октября, д. 73/1,
e-mail: solomenny.s@ya.ru

Минигазимов Рамиль Султанович,

доцент кафедры анатомии человека БГМУ, канд. мед. наук

В течение трех последних десятилетий понимание биологии и механизмов распространения опухолей с внутрибрюшинной диссеминацией, а также понимание защитной функции перитонеального плазменного барьера, участвующего в ограничении распространения опухоли, выявило концепцию, что ПК это местнораспространенный процесс: при отсутствии отдаленных метастазов, комбинированные подходы, сочетающие в себе агрессивную циторедукцию, внутрибрюшинную химиоперфузию и системную химиотерапию в настоящее время считаются перспективными методами лечения исходя из имплантационной теории канцероматоза. Продемонстрированы современные методы лечения перитонеального канцероматоза при опухолях различной локализации, позволяющие оптимально контролировать местнораспространенный процесс заболевания.

Ключевые слова: перитонеальный канцероматоз, перитонеальный плазменный барьер, циторедуктивная хирургия, внутрибрюшная химиоперфузия, выживаемость.

PERITONEAL CARCINOMATOSIS. REVIEW OF WORLD EXPERIENCE

S.V. Solomenny, R.S. Minigazimov

Bashkir State Medical University, Oncology Chair with courses
of Oncology and Pathoanatomy
Republican Clinical Oncology Dispansery, Ufa, Russia

During the last three decades, the understanding of the biology and pathways of dissemination of tumors with intraperitoneal spread, and the understanding of the protective function of the peritoneal barrier against tumoral seeding, has prompted the concept that PC is a loco-regional disease: in absence of other systemic metastases, multimodal approaches combining aggressive cytoreductive surgery, intraperitoneal hyperthermic chemotherapy and systemic chemotherapy have been proposed and are actually considered promising methods to improve loco-regional control of the disease, and ultimately to increase survival. The aim of this review article is to present the evidence on treatment of PC in different tumors, in order to provide patients with a proper surgical and multidisciplinary treatment focused on optimal control of their locoregional disease.

Keywords: peritoneal carcinomatosis, blood-peritoneal barrier, cytoreductive surgery, intraperitoneal chemotherapy, survival.