

АПОПТОТИЧЕСКИЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ И ИХ ФИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ

Бахронов С.Т

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино

АННОТАЦИЯ

Полученные результаты показали, что под влиянием химиотерапии наблюдается уменьшение высоты ворсинок, уменьшение количества эпителиальных клеток, развитие воспалительных и дегенеративных изменений. При применении биокоррекции корнем одуванчика отмечалось частичное восстановление структуры слизистой оболочки и приближение морфометрических показателей к нормальным значениям. Полученные данные имеют важное научно-практическое значение для понимания изменений тонкого кишечника при осложнениях химиотерапии и расширяют возможности применения природных биокоррекционных средств.

Ключевые слова: химиотерапия, почечная недостаточность, корень одуванчика, тонкая кишка, морфология, морфометрия.

ВВЕДЕНИЕ

Формирование почечной недостаточности на фоне противоопухолевой терапии приводит к выраженным метаболическим нарушениям, задержке азотистых шлаков и усилению эндогенной интоксикации, что в дальнейшем отражается на состоянии различных органов и функциональных систем организма.

Одной из наиболее уязвимых структур при данных патологических изменениях является пищеварительный тракт. Слизистая оболочка тонкой кишки, характеризующаяся высокой скоростью обновления клеточных элементов и активными обменными процессами, особенно чувствительна к токсическому и метаболическому воздействию. В условиях почечной дисфункции формируются микроциркуляторные расстройства, усиливаются воспалительные реакции и оксидативный стресс, что может приводить к нарушению регенерации эпителия и дезорганизации ворсинчато-криптной архитектуры кишечной стенки. [1,2].

Тонкая кишка выполняет ключевые функции в обеспечении процессов всасывания нутриентов, поддержании иммунного гомеостаза и трофической регуляции. Поэтому структурные изменения её слизистой оболочки неизбежно

отражаются на общем состоянии организма и могут усугублять течение основного заболевания. В этой связи исследование морфологических перестроек тонкой кишки при почечной недостаточности, индуцированной химиотерапией, представляет значительный научный и клинический интерес.

На сегодняшний день всё больше внимания уделяется применению биокорректирующих средств растительного происхождения, направленных на снижение выраженности токсических эффектов цитостатической терапии. Корень одуванчика рассматривается как потенциальный источник биологически активных соединений, обладающих антиоксидантными, противовоспалительными и метаболически модулирующими свойствами, а также способных стимулировать репаративные процессы в тканях. Однако данные о его влиянии на морфологическое состояние тонкой кишки в условиях химиотерапевтически обусловленной почечной недостаточности остаются ограниченными и требуют дальнейшего экспериментального изучения [3,4]. [5,6]. В качестве одного из таких средств считается, что корень одуванчика богат биологически активными веществами, антиоксидантными и противовоспалительными компонентами, обладает свойством активизировать процессы регенерации в тканях и нормализовать деятельность иммунной системы. Однако его влияние на морфологию тонкой кишки в условиях почечной недостаточности, развившейся на фоне химиотерапии, изучено недостаточно [7,8].

В связи с этим, целью настоящего исследования является изучение морфологических и морфометрических изменений тонкой кишки на основе экспериментальной модели на фоне биокоррекции корнем одуванчика в условиях почечной недостаточности, ассоциированной с химиотерапией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в экспериментальных условиях на 6-месячных белых беспородных крысах. Всего было отобрано 201 подопытных животных, которые содержались в стандартных условиях вивария (комнатная температура 20-24 °С, влажность 60%). Животные были обеспечены сбалансированным питанием и свободной водой. Эксперименты проводились в соответствии с правилами биологической безопасности и этическими требованиями работы с лабораторными животными.

Опытные животные были разделены на 5 групп: I - контрольная группа (n=40); II и III группы - группы, в которых применялись препараты химиотерапии (дисплатин и карбоплатин); IV и V группы - группы, в которых применялась биокоррекция на фоне химиотерапии. С целью формирования экспериментальной модели была вызвана модель опухоли кожи с использованием канцерогена 7,12-диметилбензантрацена (ДМБА). В процессе

химиотерапии цисплатин вводили внутривенно в дозе 0,4 мг/кг и карбоплатин в дозе 3 мг/кг. В контрольной группе в течение 21 дня внутривенно вводили 0,7 мл дистиллированной воды.

С целью биокоррекции в экспериментальных группах интрагастрально (через желудочный зонд) в терапевтической дозе 0,7 мл в течение 21 дня применяли настой корня одуванчика. В конце эксперимента животных декапитуировали стандартным методом, ткани тонкой кишки отделяли для морфологического исследования.

Для гистологического исследования ткани фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, готовили парафиновые блоки и получали срезы толщиной 5 мкм. Препараты окрашивали гематоксилин-эозином и методом Ван Гисона. Морфометрический анализ проводился с помощью окуляр-микрометра, оценивались такие показатели, как высота и толщина сосочка, глубина и толщина крипт, количество энтероцитов и бокаловидных клеток, доля слизистой, подслизистой и мышечной оболочек, процент коллагеновой площади.

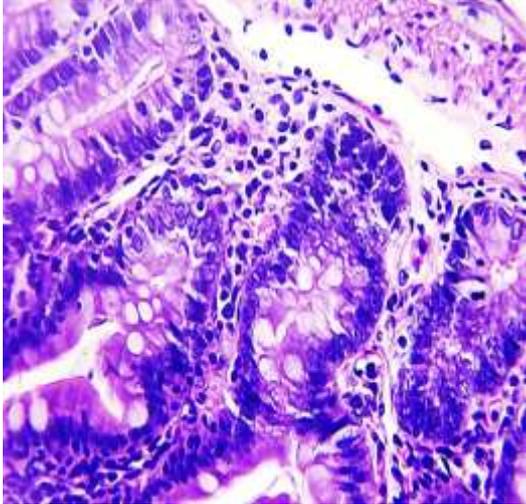
Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием маркера CD14 для оценки воспалительных процессов и активности моноцитарно-макрофагальной системы. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программ Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics. Различия принимались статистически достоверными на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен сравнительный анализ морфологических и морфометрических показателей тонкой кишки с нормальным состоянием после коррекции корнем одуванчика как нетрадиционного лекарственного средства в условиях почечной недостаточности, развившейся в результате химиотерапии. Полученные результаты показали, что под влиянием биокоррекции в слизистой оболочке тонкой кишки активизируются регенеративные процессы и наблюдаются признаки структурного восстановления. В частности, архитектура сосочково-крипт относительно нормализовалась, верхушки сосочков приобрели устойчивую и гладкую форму, была восстановлена непрерывность щеточного края в апикальной части, а также выявлено сохранение ядерного слоя в эпителии крипт. Отсутствие избыточной клеточной инфильтрации в собственной пластинке и отсутствие признаков отека или скопления воды в подслизистом слое свидетельствует об уменьшении воспалительных процессов в тканях (Рисунок 1).

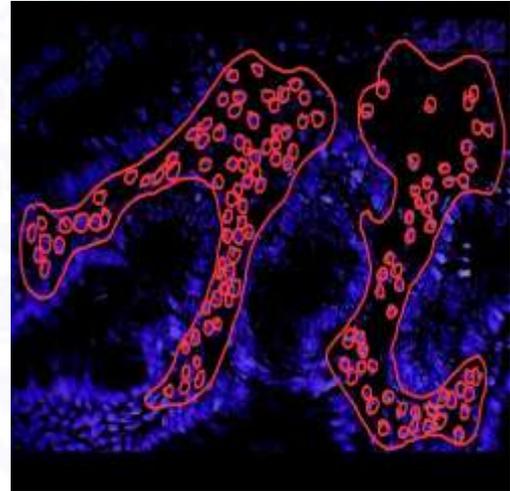
Также в результате окрашивания альциановым синим было обнаружено, что муциновая перегородка переформировалась вдоль свода и сосочкового края, что указывает на то, что защитная функция кишечника начала

восстанавливаться. Непрерывное и равномерное распределение муцинового слоя свидетельствует об улучшении регенерации эпителия и секреторной функции (рисунок 2). В целом, морфологические изменения, наблюдаемые после коррекции, подтверждают частичную нормализацию структур тонкой кишки и биокоррекционную эффективность корня одуванчика.



А

Рисунок 1. Подвздошная кишка 9-месячной белой беспородной крысы опытной группы (G-E $\times 200$)



В

Рисунок 2. Цифровая морфометрия этой области: лимфоидная структура сегментирована полигоном (красный контур), площадь отсчета отмечена синей маской. малые лимфоциты $46,8 \pm 2,4\%$, средние лимфоциты $22,4 \pm 1,2\%$, большие лимфоциты $12,0 \pm 0,6\%$, ретикулярные клетки $8,9 \pm 0,5\%$, плазмобласты $2,7 \pm 0,3\%$, деструктивные клетки $4,1 \pm 0,6\%$, макрофаги $3,1 \pm 0,5\%$.

Гистологический вид слизистой оболочки тонкой кишки (гематоксилин-эозиновая окраска). После применения коррекции наблюдается частичное восстановление архитектуры сосцевидной крипты. Ряд эпителиальных клеток сохранен, структуры крипт четко выражены, клеточная инфильтрация в

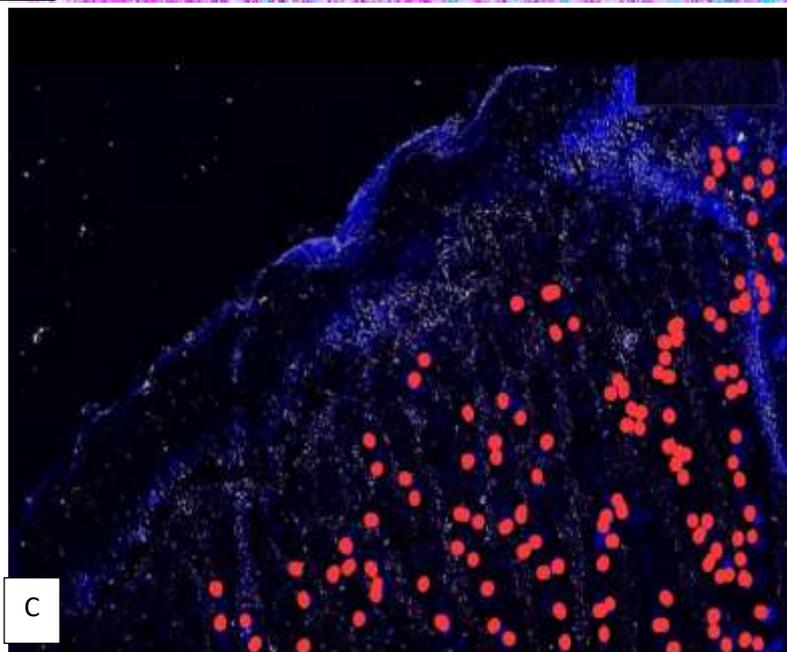
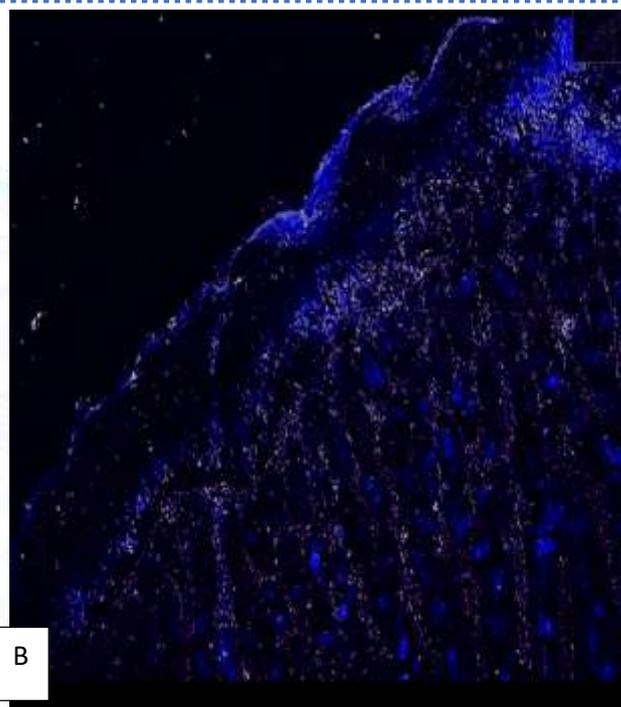
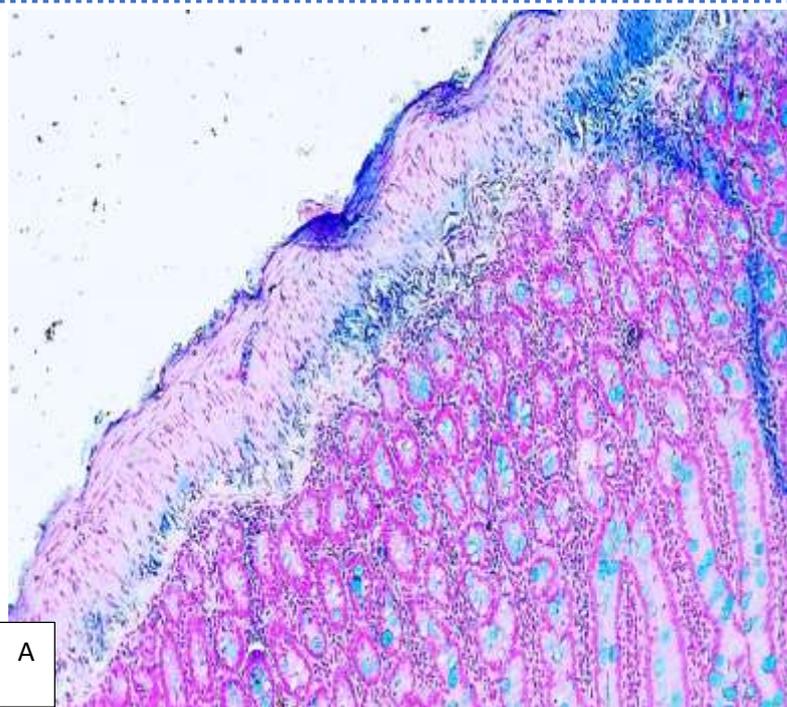
собственной пластинке умеренная. Отмечается уменьшение дегенеративных изменений в слизистой оболочке и активация процессов регенерации.

Морфометрический вид сосочков тонкой кишки. На фоне коррекции контуры сосочков стабилизированы, апикальные части сохранены в целостности. В областях, разделенных красным контуром, наблюдается относительно равномерное расположение клеточных элементов, что указывает на признаки восстановления структуры слизистой оболочки и регенерации эпителия.

Цифровые измерения: высота сосочка $228,6 \pm 7,63$ мкм, глубина крипт $216,8 \pm 6,88$ мкм, в одном сосочке подсчитано $69,2 \pm 3,4$ зрелых энтероцитов. На микропрепаратах, окрашенных альциановым синим, наблюдалось увеличение количества колбчочковидных клеток - $7,60 \pm 0,52$ штук (рис. 3).

Морфологическое состояние слизистой оболочки тонкой кишки после биокоррекции корнем одуванчика в условиях почечной недостаточности, связанной с химиотерапией, оценивали на основании дополнительных гистологических и морфометрических анализов. Результаты исследования показали, что после коррекции архитектура слизистой относительно восстановилась, наблюдалась целостность эпителиального слоя и структурная стабилизация сосочково-криптной системы. Восстановление муцинового слоя на поверхности слизистой оболочки и четкое выделение железистых структур указывают на тенденцию к восстановлению защитных и секреторных функций кишечника.

Также результаты флуоресцентного и морфометрического анализа показали нормализацию пространственного расположения эпителиальных клеток и увеличение плотности клеточных элементов. Выявленное распределение клеточных элементов подтверждает активацию регенеративных процессов и положительную динамику тканевой перестройки. Эти наблюдения свидетельствуют о развитии структурно-восстановительных процессов в тонкой кишке на фоне биокоррекции.



Слизистая оболочка тощей кишки 9-месячной белой беспородной крысы опытной группы. А - микропрепарат, окрашенный альциановым синим: наблюдались мягкие дистрофические изменения слизистой оболочки, значительное уменьшение колбчкови́дных клеток и их почти полное исчезновение на верхушке некоторых ворсинок; ослабление степени окрашивания свидетельствует о снижении содержания кислотных мукополисахаридов. В - цифровое изображение микропрепарата, окрашенного альциановым синим, которое использовалось для более четкой визуализации бокаловидных клеток (бесчисленный вариант). Этот метод указывает на наличие мукополисахаридов в цитоплазме клетки ярко-синим цветом. С -

сегментированный цифровой анализ того же поля, в котором положительные (реактивные на альциановый синий) клетки отмечены красными точками. Эти показатели служат для точного подсчета количества бокаловидных клеток и оценки площади их распределения. Количество бокаловидных клеток внутри каждой ворсинки составило $6,80 \pm 0,47$.

В тощей же кишке муциновый клапан был непрерывным (рис. 3. А-В). Высота сосочков $240,8 \pm 7,95$ мкм, глубина крипт $213,6 \pm 6,42$ мкм, количество энтероцитов $71,0 \pm 3,6$ шт./ворсинка, количество мозолистых клеток $6,80 \pm 0,47$ шт./ворсинка. Интенсивность окрашивания одинаковая; признаков детрита нет.

Эти морфологические показатели продемонстрировали тенденцию к структурному восстановлению слизистой после применения биокоррекции в тощей кишке. Непрерывность муцинового клапана свидетельствует о восстановлении защитной функции кишечного эпителия. Приближение высоты сосочка и глубины крипт к нормальным показателям свидетельствует об активизации регенеративных процессов в системе сосочек-крипты. Увеличение количества энтероцитов и бокаловидных клеток подтверждает улучшение функционального состояния эпителиального слоя и восстановление секреторной активности. Одинаковая интенсивность окраски и отсутствие признаков детрита свидетельствуют об уменьшении дегенеративных процессов в слизистой оболочке, что подтверждает стабилизацию морфологического состояния в результате биокоррекции корнем одуванчика.

ВЫВОД

При почечной недостаточности, сформировавшейся на фоне химиотерапии, в тонкой кишке выявлялись выраженные морфологические изменения, характеризующиеся снижением высоты ворсинок с $267,21 \pm 9,91$ мкм до $198,47 \pm 8,32$ мкм и уменьшением количества энтероцитов с $76,5 \pm 4,42$ до $63,2 \pm 3,8$, что свидетельствовало о развитии дегенеративных процессов и нарушении структурной организации слизистой оболочки. Применение биокоррекции корнем одуванчика сопровождалось увеличением высоты ворсинок до $240,8 \pm 7,95$ мкм, нормализацией глубины крипт до $213,6 \pm 6,42$ мкм и восстановлением численности энтероцитов до $71,0 \pm 3,6$, что указывало на активацию

регенеративных механизмов и частичное восстановление морфофункционального состояния слизистой оболочки тонкой кишки.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Колина И.Б., Бобкова И.Н. Нефропатии при злокачественных новообразованиях (лекция) // *Альманах клинической медицины*. – 2016. – №30. – С. 108–116.
2. Корниенко Е.А. Механизмы воздействия антибиотиков на кишечник // *Фарматека. Актуальные обзоры*. – 2010. – №2. – С. 33–37.
3. Гусейнов Т.С., Гусейнова С.Т. Анатомия лимфатического русла тонкой кишки при дегидратации и коррекции перфтораном // *Материалы IV съезда лимфологов России*. – 2011. – С. 39–40.
4. Комилова Б.О. Влияние тироксина на активность лактазы и сахаразы в онтогенезе // *Scientific Progress*. – 2022. – Vol.3(2). – P. 502–509.
5. Pabla N., Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies // *Kidney International*. – 2008. – Vol.73(9). – P. 994–1007.
6. Miller R.P., Tadagavadi R.K., Ramesh G., Reeves W.B. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity // *Toxicology*. – 2010. – Vol. 276(2). – P. 75–81.
7. Perazella M.A. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2012. – Vol.7(10). – P. 1713–1721.
8. Van Vliet M.J., Tissing W.J.E., Dun C.A.J. et al. Chemotherapy treatment in children and gastrointestinal mucosal barrier injury // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2010. – Vol.54(7). – P. 1184–1191.