

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ  
BIOMEDICAL SCIENCES**

УДК 616-006.6

DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-1-15-23

Сычева Н.Л.<sup>1</sup>,  
Фаустов Л.А.<sup>2</sup>

**ЭНДОКРИННЫЙ КОМПОНЕНТ РАННЕЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ  
ПАТОЛОГИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РАКЕ КИШЕЧНИКА**

<sup>1</sup> Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 305063, г. Краснодар, ул. Седина, 4  
<sup>2</sup> Кубанский медицинский институт, Россия, 305000, г. Краснодар, ул. Красная, 52-56, ул. Ленина, 44,  
E-mail: faustov37@mail.ru

**Аннотация**

Изучали нейросекреторную гипоталамо-гипофизарную систему и железы внутренней секреции в латентном периоде экспериментального канцерогенеза кишечника, вызванного 1,2-диметилгидразином. Впервые при экспериментальном канцерогенезе кишечника охарактеризован эндокринный компонент ранней онкологической патологии, представляющий собой комплекс морфологических изменений в нейросекреторной гипоталамо-гипофизарной системе и эндокринных железах с гипофункциональными параметрами их секреторной деятельности. При этом было установлено, что морфологическая характеристика эндокринных сдвигов отличается постоянством на протяжении изученных сроков латентного периода и не зависит от примененных доз канцерогена. Следовательно, в латентном периоде канцерогенеза кишечника имеет место длительное поддержание на определенном уровне вновь создающегося гормонального статуса. Этот комплекс эндокринных изменений является отражением нового гормонального баланса организма, являющегося необходимым атрибутом становления опухолевого процесса. Подтвержден морфогенетический механизм *de novo* для экспериментального рака кишечника при воздействии 1,2-диметилгидразина. Наши исследования показали, что морфологический субстрат опухолевой болезни кишечника уже в латентном периоде включает в себя выявленный нами комплекс структурных эндокринных изменений и что нейроэндокринная система принимает участие в самом становлении опухолевого процесса и в его дальнейшем прогрессировании. Выявленный комплекс структурных эндокринных изменений, расширяет и углубляет наши представления о морфологическом субстрате предраковых изменений организма при становлении рака толстого кишечника *de novo* при отсутствии местных предраковых морфологических изменений в слизистой оболочке кишечника. Полученные нами результаты могут явиться основой для разработки мероприятий по диагностике опухолевой болезни задолго до того, как появится злокачественная опухоль в кишечнике.

**Ключевые слова:** ранняя онкологическая патология; рак кишечника; эндокринный морфологический комплекс; нейроэндокринная система.

Sycheva N.L.<sup>1</sup>,  
Faustov L.A.<sup>2</sup>

**ENDOCRINE COMPONENT OF EARLY ONCOLOGIC PATHOLOGY  
IN EXPERIMENTAL CANCER OF BOWELS**

<sup>1</sup> Kuban State Medical University of the Russian Ministry of Health, Krasnodar, 4 Sedin St., 305063, Russia  
<sup>2</sup> Kuban Medical Institute, 52-56 Krasnaya St., / 44 Lenin St., Krasnodar, 305000, Russia. E-mail: faustov37@mail.ru

**Abstract**

The authors studied the neurosecretory hypothalamo-hypophyseal system and ductless glands in the latent period of experimental colon cancer caused by 1,2-dimethylhydrazin. For the first time, in an experimental bowel carcinogenesis, there was characterized an endocrine component of early cancer pathology, which is a complex of morphological changes in the neurosecretory hypothalamo-hypophyseal system and ductless glands. It was found that the morphological changes characteristic of endocrine constancy over different periods of the studied latent period,

and are independent of the applied dose of carcinogen. Consequently, in the latent period of carcinogenesis of the bowel, a newly developed hormonal status maintains at a certain level. This complex of endocrine changes is a reflection of a new hormonal balance of the body, which is a necessary attribute of the formation of cancer. The study confirmed the morphogenetic mechanism of *de novo* for experimental bowel cancer when exposed to 1,2-dimethylhydrazine. Our studies show that the intestinal tumor morphological substrate of the disease in the latent period includes the identified complex structural changes in the endocrine and neuroendocrine system that is involved in the formation of tumor and its further progression. The revealed structural complex of endocrine changes expands and deepens our understanding of the morphological substrate of precancerous changes in the body during the formation of *de novo* colon cancer in the absence of local precancerous morphological changes in the intestinal mucosa. Our results can be the basis for the development of measures for the diagnosis of neoplastic disease long before the appearance of a malignant tumor in the intestines.

**Keywords:** early oncologic pathology; bowel cancer; endocrine morphological complex; neuroendocrine system.

**Введение.** Проблема ранней онкологической патологии, сформулированная Б.Е. Петерсоном [7], включает в себя не только изменения в органе, закономерно предшествующие появлению в нем злокачественной опухоли, но и другие изменения или особенности организма в целом. Речь идет о целом ряде состояний иммунной депрессии, генетических предпосылках, а также об изменениях гормонального профиля организма. На современном этапе развития онкологии нет достаточных знаний в отношении ранней онкологической патологии при онкологических заболеваниях. Колоректальный рак (КРР) в этом отношении не представляет исключения. Поэтому не являются достаточными мероприятия профилактической направленности, основанные на раннем распознавании опухолевой болезни в период до появления раковой опухоли. Большинство больных КРР поступают в лечебные учреждения с запущенными формами заболевания [18].

У человека, пожалуй, только врожденный полипоз толстого кишечника может быть с уверенностью отнесен к облигатному предраку [1, 4, 17], однако частота этой патологии не настолько велика, чтобы глобально решить проблему ранней диагностики колоректального рака или хотя бы значительно улучшить показатели его ранней диагностики. Что касается факультативных предраков толстой кишки, то, по нашему мнению, они в своем большинстве (полипы, аденомы и т.д.) могут оказаться побочным продуктом опухолевых превращений в кишечнике [17]. Справедливость этого предположения станет очевидной при точном установлении факта малигнизации на уровне стволовых ткань-комметированных клеток [12], т.е. предшественников камбиального клеточного резерва.

В 1980-х годах прошлого столетия японские исследователи сообщили о возникновении у человека карцином толстой кишки *de novo* [22, 23, 24]. К настоящему времени, по данным литературных источников, в среднем до 40% случаев (в диапазоне от 20% до 90%) колоректальный рак может формироваться из не полиповидных карцином *de novo*, то есть при отсутствии местных предопухолевых процессов в слизистой оболочке толстой кишки [4].

Поэтому в случаях возникновения КРР *de novo* приоритетным становится изучение общих особенностей организма и в первую очередь изучение закономерностей морфологических изменений нейроэндокринной системе на раннем этапе развития этой патологии, что может сыграть существенную роль в разработке эффективных способов ранней диагностики и лечения опухолевой болезни [14, 17, 19]. Именно морфологическим критериям как наиболее достоверным придается исключительно важное значение [6, 15, 17].

**Цель исследования** – поиск доказательств реальной диагностической значимости результатов морфологического изучения нейроэндокринной системы в предопухолевом периоде при становлении экспериментального рака толстой кишки.

**Задачи исследования** – изучить морфофункциональные особенности состояния нейросекреторной гипоталамо-гипофизарной системы и эндокринных желез в латентном периоде экспериментального канцерогенеза кишечника, вызванного 1,2-диметилгидразином.

**Материалы и методы исследования.** В эксперимент были включены беспородные крысы обоего пола с массой тела 120–150 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария на стандартном рационе.

Сущность эксперимента заключалась в моделировании у 81 крысы опухолевой болезни толстого кишечника путем еженедельных подкожных введений 1.2-диметилгидразина (ДМГ), однократная доза которого в пересчете на основание составляла 40 мг/кг. В другой группе крыс в количестве 69 канцерогенез вызывали аналогично описанному, но в дозе 21 мг/кг их массы. Животных убивали декапитацией с месячным интервалом на протяжении полугода. Контролем служил материал от 20 интактных крыс обоего пола.

Мы применили окраску всех эндокринных желез гематоксилином и эозином, по Маллори, по Браше, по Мак Манусу–Хочкиссу и альдегид-фуксином [3, 13]. Липиды выявляли черным суданом, холестерин – по Шульце, аскорбиновую кислоту – по Бакхусу [8].

Эндокринные железы взвешивали. В нейросекреторных ядрах гипоталамуса проводили количественный учет нейросекреторной субстанции по М.Н. Еськову [2]. В аденогипофизе подсчитывали содержание ацидофильных клеток и отдельных разновидностей базофилов. В надпочечниках измеряли ширину коркового вещества, проводили количественный учет содержания липидов, холестерина и аскорбиновой кислоты по ранее предложенному нами методу [16]. В вилочковой железе на единицу площади подсчитывали число эпителиальных клеток и тимоцитов. В щитовидной железе измеряли высоту фолликулярного эпителия и определяли соотношение разнокалиберных фолликулов, в околотимовидных железах – содержание темных и светлых клеток. В яичниках подсчитывали количество примордиальных, растущих, графовых и атретических фолликулов, а также фолликулярных кист и желтых тел; в семенниках – число интерстициальных клеток. Измеряли панкреатические островки и подсчитывали в них количество А- и В-клеток. Проводили цито- и кариометрию в эндокринных железах и нейросекреторных ядрах гипоталамуса.

Количественные результаты исследования обработали разностным методом вариационной статистики [5]. Об изменениях тех или иных

показателей мы будем говорить лишь в случаях достоверности их отличий от таковых интактных крыс при значениях  $p < 0.05$ .

**Результаты исследования.** При изучении гистологических препаратов кишечника 150 крыс обоего пола, которым вводили ДМГ, установлено, что у всех крыс к 3 месяцу при дозе канцерогена 40 мг/кг массы тела и к 5 месяцу при дозе 21 мг/кг возник рак кишечника. Опухоли располагались в разных отделах толстого, значительно реже тонкого кишечника. Постоянно обнаруживались множественные опухоли с характерной локализацией в нисходящей толстой кишке на протяжении 4.0–4.5 см.

После того, как были изучены гистологические препараты кишечника, мы смогли констатировать, что у одних животных вообще отсутствовали опухоли в кишечнике. Больше того, у этих же крыс отсутствовали другие, неопухолевые изменения в кишечнике. Учитывая тот факт, что ДМГ в дальнейшем дает 100% выход раковых опухолей, мы эту группу животных из 32 самцов и 30 самок считаем находящуюся в латентном (предопухолевом) периоде канцерогенеза. Причем при дозе ДМГ 21 мг/кг в латентном периоде оказалось 12 самцов и 18 самок, а при дозе ДМГ 40 мг/кг – 20 самцов и 12 самок. Группа контроля состояла из 10 самцов и 10 самок.

Нами впервые установлено, что обязательной характеристикой организма, находящегося в латентном периоде опухолевой болезни кишечника, вызванной ДМГ, является комплекс эндокринных морфологических изменений.

Так, в нейросекреторной гипоталамо-гипофизарной системе нами выявлено угнетение нейросекреторного процесса в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах с депонированием нейросекреторной субстанции в нейронах, нейросекреторных путях и нейрогипофизе при отсутствии изменений размеров нейронов и их ядер. Содержание нейросекреторной субстанции в нейронах паравентрикулярного ядра превышало контрольные показатели на 19.9%, а в супраоптическом ядре – более чем в 2 раза (табл. 1).

Таблица 1

**Морфометрические показатели паравентрикулярного (ПВЯ) и супраоптического ядер (СОЯ) гипоталамуса при экспериментальном канцерогенезе кишечника, М±m**

Table 1

**Morphometric indices of paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus in experimental colon cancer, M±m**

Исследуемые показатели	Пол крыс	Контроль	Латентный период	
			ДМГ- 21 мг/кг	ДМГ- 40 мг/кг
Средний размер нейронов ПВЯ, мкм	самцы	20.7±0.2	20.5±0.3	20.3±0.3
	самки	20.0±0.2	20.6±0.3	20.2±0.2
Средний диаметр ядер нейронов ПВЯ, мкм	самцы	10.2±0.2	10.2±0.2	10.8±0.3
	самки	10.4±0.2	10.4±0.2	10.8±0.2
Содержание нейросекрета в ПВЯ, баллы	самцы	206±11	239±8*	244±7*
	самки	196±10	234±6*	247±6*
Средний размер нейронов СОЯ, мкм	самцы	20.0±0.3	20.3±0.2	20.1±0.4
	самки	20.4±0.3	20.2±0.5	20.2±0.3
Средний диаметр ядер нейронов СОЯ, мкм	самцы	10.8±0.3	10.4±0.2	10.7±0.2
	самки	10.8±0.2	10.7±0.2	10.6±0.2
Содержание нейросекрета в СОЯ, баллы	самцы	104±6	222±9*	224±12*
	самки	112±4	231±13*	230±14*

Примечание: здесь и в последующих таблицах: \* – разница с соответствующими показателями контроля статистически достоверна, p<0.05.

В аденогипофизе было изменено количественное соотношение секреторных клеток за счет уменьшения содержания хромофобных клеток (на 39.4%) и увеличения численности гонадотрофов и базофилоподобных клеток. У крыс обоего пола наблюдалась дистрофия тиреотрофов, в то время как со стороны ацидофильных клеток изменения не обнаруживалось.

Для гипофизов самцов было характерно возрастание числа гипертрофированных

гонадотрофов, богатых ШИК-положительной грануляцией (в 2.7 раза). У самок гипертрофия фолликулостимулирующих гонадотрофов сопровождалась их выраженной дегрануляцией, в связи с этим содержание типичных базофильных клеток было уменьшено (в 3 раза), так как большая их часть приобретала черты базофилоподобных клеток. Лютеинизирующие гонадотрофы у самок подверглись атрофии (табл. 2).

Таблица 2

**Морфометрические показатели гипофиза при экспериментальном канцерогенезе кишечника, М±m**

Table 2

**Morphometric indices of the pituitary gland in experimental colon cancer, M±m**

Исследуемые показатели	Пол крыс	Контроль	Латентный период	
			ДМГ- 21 мг/кг	ДМГ- 40 мг/кг
Масса гипофиза, мг/100 г	самцы	5.4±0.1	6.0±0.2	6.0±0.1
	самки	5.7±0.1	5.6±0.2	5.5±0.1
Содержание ацидофильных клеток, %	самцы	45.5±3.4	44.7±3.3	45.1±4.2
	самки	42.4±4.6	43.5±4.2	44.3±3.8
Содержание базофильных клеток, %	самцы	5.7±0.8	18.2±1.6*	19.3±1.5*
	самки	6.4±1.1	2.6±0.3*	3.2±0.4*
Содержание хромофобных клеток, %	самцы	47.6±3.1	32.7±3.3*	31.4±3.8*
	самки	49.7±4.2	29.1±3.5*	27.5±3.7*
Содержание базофилоподобных клеток, %	самцы	1.2±0.2	4.4±0.5*	4.4±0.6*
	самки	1.5±0.2	24.8±1.6*	25.0±2.1*
Средний размер фолликулостимулирующих гонадотрофов, мкм	самцы	15.2±0.3	17.0±0.3*	16.8±0.4*
	самки	15.3±0.3	17.1±0.3*	16.9±0.4*
Диаметр ядер фолликулостимулирующих гонадотрофов, мкм	самцы	7.4±0.1	8.0±0.2*	8.0±0.2*
	самки	7.5±0.1	8.1±0.2*	8.1±0.2*
Средний размер лютеинизирующих гонадотрофов, мкм	самцы	19.2±1.1	22.6±0.9*	23.0±0.8*
	самки	19.3±1.0	17.6±0.6*	17.4±0.6*
Диаметр ядер лютеинизирующих гонадотрофов, мкм	самцы	8.8±0.1	9.2±0.1*	9.2±0.1*
	самки	8.8±0.1	7.8±0.2*	7.9±0.2*
Средний размер тиреотрофов, мкм	самцы	20.2±0.7	20.4±3.2	19.9±3.0
	самки	19.9±0.6	19.6±3.5	19.8±2.0
Диаметр ядер тиреотрофов, мкм	самцы	8.5±0.4	7.5±0.8	7.6±1.1
	самки	8.3±0.3	7.4±1.0	7.5±0.9

В коре надпочечников обнаруживались атрофические изменения в виде уменьшения их массы (на 15.6%), сужения коркового вещества (на 11.2%), уменьшения диаметра ядер секреторных клеток во всех зонах (на 12.3–15.0%). Происходило накопление липидов и

холестерина в пучковой и сетчатой зоне (их становилось больше на 12.3–15.0%) (табл. 3), содержание аскорбиновой кислоты было сниженным в 2.2 раза.

Таблица 3

**Морфометрические показатели коры надпочечников при экспериментальном канцерогенезе кишечника, M±m**

Table 3

**Morphometric indices of the adrenal cortex in experimental colon cancer, M±m**

Исследуемые показатели	Пол крыс	Контроль	Латентный период	
			ДМГ – 21 мг/кг	ДМГ – 40 мг/кг
Масса надпочечников, мг/100 г массы крыс	самцы	30±1	26 ±1*	25±1*
	самки	31±1	27±1*	25±1*
Ширина коры надпочечников, мкм	самцы	825±11	734±12*	755±8*
	самки	851±10	747±13*	762±14*
Диаметр ядер клеток клубочковой зоны, мкм	самцы	5.8±0.1	5.5±0.1*	5.4±0.1*
	самки	6.2±0.1	5.4±0.1*	5.6±0.1*
Диаметр ядер клеток пучковой зоны, мкм	самцы	6.1±0.1	5.6±0.1*	5.7±0.1*
	самки	6.2±0.1	5.7±0.1*	5.6±0.2*
Диаметр ядер клеток сетчатой зоны, мкм	самцы	6.2±0.1	5.6±0.2*	5.5±0.2*
	самки	6.2±0.1	5.6±0.1*	5.6±0.2*
Содержание липидов в пучковой зоне, баллы	самцы	243±6	278±7*	275±8*
	самки	244±7	278±8*	276±7*
Содержание липидов в сетчатой зоне, баллы	самцы	178±11	203±12*	221±14*
	самки	186±9	211±10*	206±8*
Содержание холестерина в пучковой зоне, баллы	самцы	247±8	273±8*	274±8*
	самки	244±7	276±7*	271±7*
Содержание холестерина в сетчатой зоне, баллы	самцы	172±8	211±12*	220±13*
	самки	196±9	232±11*	226±10*

В вилочковой железе выявлялись дистрофические изменения в эпителиальных клетках. В их цитоплазме определялась грубая белковая зернистость и сниженное содержание ШИК-положительных секреторных продуктов.

Размеры клеток стали больше (на 18%), в них содержались пикноморфные ядра. Видимых изменений тимоцитов не обнаружено (табл. 4).

Таблица 4

**Морфометрические показатели вилочковой железы при экспериментальном канцерогенезе кишечника, M±m**

Table 4

**Morphometric indices of the thymus in experimental colon cancer, M±m**

Исследуемые показатели	Пол крыс	Контроль	Латентный период	
			ДМГ – 21 мг/кг	ДМГ – 40 мг/кг
Масса вилочковой железы, мг/100 г массы крыс	самцы	372±40	355±44	366±38
	самки	390±39	371±32	386±41
Среднее количество эпителиальных клеток, промилле	самцы	4.1±0.6	4.9±0.8	4.6±0.4
	самки	3.9±0.5	4.1±0.4	4.0±0.5
Средний размер эпителиальных клеток, мкм	самцы	10.8±0.4	12.5±0.3*	12.5±0.3*
	самки	10.5±0.4	12.6±0.4*	12.4±0.4*
Средний диаметр ядер эпителиальных клеток, мкм	самцы	4.6±0.2	3.9±0.2*	3.6±0.2*
	самки	4.7±0.2	3.8±0.2*	3.7±0.2*
Число тимоцитов в 1 п/зр. микроскопа при ув.×600	самцы	3.6±0.3	3.4±0.3	3.5±0.3
	самки	3.8±0.4	3.6±0.3	3.6±0.3*

В щитовидной железе выявлялись атрофические изменения в виде уменьшения ее массы (на 35,7%), снижения высоты тиреоидного эпителия (на 47,5%), уменьшения диаметра его

ядер (на 32.3%), увеличения численности крупных фолликулов (в 6.8 раза), заполненных густым коллоидом (табл. 5).



Таблица 5

**Морфометрические показатели щитовидной железы при экспериментальном канцерогенезе кишечника, M±m**  
Table 5

**Morphometric indices of the thyroid gland in experimental colon cancer, M±m**

Исследуемые показатели	Пол крыс	Контроль	Латентный период	
			ДМГ – 21 мг/кг	ДМГ – 40 мг/кг
Масса щитовидной железы, мг/100 г массы крыс	самцы	14±1	9±1*	9±1*
	самки	14±1	10±1*	8±1*
Высота фолликулярного эпителия, мкм	самцы	13.0±0.6	6.7±0.7*	7.5±0.4*
	самки	12.9±0.5	6.2±0.4*	6.8±0.4*
Диаметр ядер фолликулярного эпителия, мкм	самцы	7.2±0.4	4.5±0.3*	5.0±0.5*
	самки	7.2±0.3	4.8±0.4*	5.2±0.4*
Диаметр ядер интерфолликулярного эпителия, мкм	самцы	7.5±0.3	8.0±0.5	8.3±0.3
	самки	7.2±0.4	7.5±0.7	7.4±0.5
Содержание фолликулов с диаметром до 50 мкм, %	самцы	69±4	15±3*	17±3*
	самки	62±5	18±2*	12±2*
Содержание фолликулов с диаметром более 100 мкм, %	самцы	5±2	45±4*	46±6*
	самки	8±2	42±4*	44±5*

В околотитовидных железах атрофии, при этом размеры их ядер были морфологических изменений выявить не удалось. уменьшены в среднем на 16.6% (табл.6).

Величина панкреатических островков была уменьшена. А- и В-клетки были в состоянии

Таблица 6

**Морфометрические показатели панкреатических островков при экспериментальном канцерогенезе кишечника, M±m**

Table 6

**Morphometric indices of pancreatic islets in experimental colon cancer, M±m**

Исследуемые показатели	Пол крыс	Контроль	Латентный период	
			ДМГ – 21 мг/кг	ДМГ – 40 мг/кг
Средний диаметр островков, мкм	самцы	113±5	78±7*	89±6*
	самки	108±4	76±6*	79±5*
Среднее количество В-клеток в островке	самцы	68±6	67±5	60±7
	самки	69±4	68±6	61±6
Средний размер В-клеток, мкм	самцы	12.8±0.4	10.6±0.3*	10.8±0.3*
	самки	12.8±0.3	10.5±0.3*	10.6±0.2*
Средний диаметр ядер В-клеток, мкм	самцы	6.4±0.2	5.5±0.2*	5.4±0.2*
	самки	6.5±0.1	5.4±0.2*	5.3±0.2*
Среднее количество А-клеток в островке	самцы	11±1	8±2	10±2
	самки	10±2	9±2	8±2
Средний размер А-клеток, мкм	самцы	12.0±0.7	9.4±0.4*	10.0±0.5*
	самки	12.1±0.6	9.6±0.4*	9.7±0.5*
Средний диаметр ядер А-клеток, мкм	самцы	6.2±0.2	5.0±0.2*	5.3±0.2*
	самки	6.2±0.2	5.1±0.2*	5.2±0.2*

В яичниках выявлялась атрофические изменения со значительным уменьшением числа растущих фолликулов (1.8 раза), графовых пузырьков (в 3 раза) и желтых тел (в 1.6 раза),

возрастало количество атретических фолликулов (в 2.4 раза). Содержание примордиальных фолликулов не изменялось (табл. 7).

Таблица 7

**Морфометрические показатели яичников и матки при экспериментальном канцерогенезе кишечника, M±m**  
Table 7

**Morphometric indices of the ovary and the uterus in experimental colon cancer, M±m**

Исследуемые показатели	Контроль, n=10	Латентный период	
		ДМГ – 21 мг/кг; n=18	ДМГ – 40 мг/кг; n=12
Масса яичников, мг/100 г массы крыс	36±2	31±1*	31±1*
Число примордиальных фолликулов	74±6	82±8	69±8
Число растущих фолликулов	196±20	115±16*	98±13*
Число графовых фолликулов	21±3	8±2*	6±1*
Число атретических фолликулов	46±4	115±16*	103±11*
Число фолликулярных кист	6±1	7±1	5±1
Число желтых тел	101±7	66±6*	60±5*
Масса матки	125±9	116±7	111±8

Примечание: Приведены результаты подсчета количества фолликулов, фолликулярных кист и желтых тел в 10 срезах из срединной части яичников.

В семенниках отмечалась гибель интерстициальных клеток. Диаметр клеток сперматогенного эпителия, отек межканальцевой стромы, атрофические изменения Лейдига и их ядер был уменьшен на 24.2% и 30.6%, соответственно (табл. 8).

Таблица 8

**Морфометрические показатели семенников при экспериментальном канцерогенезе кишечника, M±m**

Table 8

**Morphometric indices of the testis in experimental colon cancer, M±m**

Исследуемые показатели	Контроль, n=10	Латентный период	
		ДМГ – 21 мг/кг; n=12	ДМГ – 40 мг/кг; n=20
Масса семенников, мг/100г массы крыс	2036±41	2012±54	2025±39
Количество клеток Лейдига	7±1	8±1	8±1
Диаметр клеток Лейдига, мкм	12.2±0.2	8.2±0.4*	10.3±0.3*
Диаметр ядер клеток Лейдига, мкм	7.1±0.1	4.8±0.2*	5.2±0.2*

Примечание: Показатель количества клеток Лейдига есть частное от деления числа клеток Лейдига в срезе из срединной части семенника на число семенных канальцев в срезе.

**Обсуждение полученных результатов.**

Полученные нами данные являются совершенно новыми. При этом было установлено, что морфологическая характеристика эндокринных сдвигов отличается постоянством на протяжении изученных сроков латентного периода и не зависит от примененных доз канцерогена. Следовательно, в латентном периоде канцерогенеза кишечника имеет место длительное поддержание на определенном уровне вновь создающегося гормонального статуса. Этот комплекс эндокринных изменений является отражением нового гормонального баланса организма, являющегося необходимым атрибутом становления опухолевого процесса. В связи с этим целесообразно расширить представления о предраке, включив в него не только местные процессы, закономерно ведущие к раку (если таковые будут обнаружены), но и общие изменения, в частности изменения нейроэндокринной системы организма, имеющие к возникновению рака непосредственное отношение [17, 20].

Полученные нами результаты, свидетельствующие об угнетении нейросекреции гипоталамуса, атрофических изменениях

большинства периферических эндокринных желез с гипофункциональными параметрами их секреторной деятельности, указывают на то, что гормональные влияния, участвующие в регуляции процессов клеточного деления и дифференцировки, оказываются в значительной степени уменьшенными. По-видимому, общий эффект химического канцерогена и его метаболитов в виде возникновения раков толстой кишки обязан как непосредственному воздействию на энтероциты, так и их опосредованному эффекту, в частности, через изменение структуры и функции эндокринных желез. Именно поэтому комплекс эндокринных структурных изменений выступает в механизмах канцерогенеза как один из важных и необходимых компонентов в многозвеньевой реакции целостного организма, приводящей к развитию онкологической патологии.

В то же время своеобразие комплекса структурных изменений в латентном периоде канцерогенеза кишечника – факт исключительной научной важности, указывающий на

принципиальную возможность диагностики предопухолевых состояний организма задолго до того, как появится раковая опухоль в кишечнике. Ведь анализируемые материалы демонстрируют наличие достоверных структурных изменений в эндокринных органах и нейросекреторной гипоталамо-гипофизарной системе в то время, когда результаты взаимодействия энтероцитов с канцерогенными агентами еще не получают морфологического выражения. Это тоже факт, установленный на уровне светового микроскопа [9, 10, 19] и подтвержденный в отношении отсутствия морфологических изменений в кишечнике на ультраструктурном уровне [10].

Следовательно, в морфологической характеристике канцерогенеза кишечника, формирующегося *de novo*, постоянным компонентом в латентном периоде является описанный нами комплекс структурных эндокринных изменений. Поэтому наши данные вносят совершенно новое конкретное морфологическое содержание в представления о предраке кишечника. Это заключение имеет принципиальное значение, ибо современный уровень знаний о патогенезе рака толстой кишки исчерпывается данными о морфогенезе возникшей опухоли, что находит свое отражение в локально ограниченных возможностях терапии таких онкологических больных. Вопрос же о коррекции гормонального статуса в латентном периоде с целью профилактики рака толстой кишки, к сожалению, еще не поставлен. Ведь у значительного количества больных колоректальный рак может формироваться *de novo*, то есть при отсутствии местных предопухолевых процессов в слизистой оболочке толстой кишки [12, 4, 22, 23, 24]. Профилактика таких случаев возможна лишь на основе знания общих изменений организма, в том числе касающихся систем регуляции. Именно в области изучения общих механизмов сделано еще очень мало [14].

**Заключение.** Впервые в латентном периоде экспериментального канцерогенеза кишечника, вызванного ДМГ, охарактеризован эндокринный компонент ранней онкологической патологии, представляющий собой комплекс морфологических изменений в нейросекреторной гипоталамо-гипофизарной системе и эндокринных железах с гиподисфункциональными параметрами их секреторной деятельности. Подтвержден морфогенетический механизм *de novo* для экспериментального рака кишечника при воздействии ДМГ.

Наши исследования показали, что морфологический субстрат опухолевой болезни

кишечника уже в латентном периоде включает в себя выявленный нами комплекс структурных эндокринных изменений и что нейроэндокринная система принимает участие в самом становлении опухолевого процесса и в его дальнейшем прогрессировании. Полученные нами результаты могут явиться основой для разработки мероприятий по диагностике опухолевой болезни кишечника задолго до того, как появится в нем злокачественная опухоль.

#### Список литературы

1. Давыдовский И.В. Общая патология человека. 2-е изд., перераб. и доп. М., Медицина. 1969. 612 с.
2. Еськов М.Н. К методике изучения гипоталамуса человека // Арх. пат., 31 (1). 1969. С. 80-81.
3. Меркулов Г.А. Курс патолого-гистологической техники. Л., Медицина. 1969. 423 с.
4. Никишаев В.И. и др. Эндоскопическая диагностика раннего колоректального рака // Украинський журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. 2012. 16 (1). С. 35-55.
5. Ойвин И.Ф. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований // Патол. физиол. и exper. тер. 1960. 4. С. 76-85.
6. Пальцев М.А. Серов В.В. Патологическая анатомия и ее место среди медико-биологических дисциплин. В кн: Патологическая анатомия. Курс лекций: учебное пособие. М., Медицина. 1998. С. 5-11.
7. Петерсон Б.Е. Проблемы ранней онкологической патологии // Вопр. онкол. 1980. 26 (11). С. 117-118.
8. Пирс Э. 1962. Гистохимия теоретическая и прикладная. Пер. с англ. М., ИЛ. 962 с.
9. Пожариский К.М. Морфогенез экспериментальных опухолей кишечника // Вопр. онкол. 1974. 20(19). С. 83-90.
10. Пожариский К.М. Савостьянов Г.А. Ультраструктурная характеристика экспериментальных опухолей кишечника // Вопр. онкол. 1976. 22(1). С. 59-68.
11. Пожариский К.М. Современные представления о предраке. В кн.: Общая онкология. Медицина. 1989. С. 193-213.
12. Раскин Г.А., Петров С.В., Орлова Р.В. Особенности канцерогенеза аденокарциномы толстой кишки // Сибирский онкологический журнал. 2015. 4. С. 73-79.
13. Ромейс Б. Микроскопическая техника. Пер. с нем. М., ИЛ. 1954. 718 с.
14. Саркисов Д.С. Молекулярная патология и проблема целостности организма // Арх. пат. 1976. 38 (4). С. 3-12.
15. Сычева Н.Л., Фаустов Л.А. Методы гистологической и гистохимической обработки клинического (биопсийного) материала. В кн: Хронический генерализованный пародонтит. Краснодар, Просвещение-Юг. 2012. С. 101-103.
16. Фаустов Л.А. Методика количественной оценки некоторых гистохимических компонентов в коре надпочечников. В кн.: Гистохимия в нормальной



и патологической морфологии. Под ред. М.Я. Субботина. Новосибирск, Наука. 1967. С. 391-392.

17. Фаустов Л.А. Основы клинической патоморфологии. 2-е изд., перераб. и доп. Краснодар: КМИ. 2014. 398 с.

18. Фаустов Л.А., Павленко С.Г., Сычева Н.Л., Набатова О.С., Ивановский С.О., Физулин М.М. Оптимизация комплексного лечения больных колоректальным раком / Под ред. Л.А. Фаустова и С.Г. Павленко. Краснодар, КМИ. 2015. С. 226

19. Фаустов Л.А. Патологическая анатомия эндокринных желез в разные периоды экспериментального канцерогенеза (патогистологическое, гистохимическое и морфометрическое исследование). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва. 1980. 32 с.

20. Фаустов Л.А., Сычева Н.Л. Новый аспект в изучении предрака. В кн.: Вопросы теоретической и клинической медицины: сборн. научн. трудов, посв. 85-летию со дня основания Краснодарского Военного госпиталя. Краснодар. 2006. С. 172-177.

21. Фаустов Л.А. Экспериментальный канцерогенез кишечника. В кн. Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии. Курск. 1975. С. 172-174.

22. Kuramoto S., Oohara T. Minute cancers arising de novo in the human large intestine. Cancer. 1988. 61. Pp. 829-834.

23. Kuramoto S., Oohara T. Flat early cancers of the large intestine. Cancer. 1989. 64. Pp. 950-955.

24. Shimoda T., Ikegami M., Fujisaki J., Matsui T., Aizawa S., Ishikawa E., Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo. Cancer. 1989. 64 (5). Pp. 1138-1146.

#### References

1. Davydovskiy I.V. Total human pathology. 2nd ed., Rev. and ext.. M., Meditsina 1969. 612 p.

2. Es'kov M.N. About the method of studying the human hypothalamus. Archive of pathology. 1969. 31 (1). Pp. 80-81.

3. Merkulov G.A. A course of the pathological and histological technology. L., Meditsina. 1969. 423 p.

4. Nikishayev V.I. The Endoscopic Diagnostics of Early Colorectal Cancer. Ukrainian Journal of minimally invasive and endoscopic surgery. 2012. 16(1). Pp. 35-55.

5. Oyvin I.F. Statistical analysis of experimental results. Pathological Physiology and Experimental Therapy. 1960. 4. Pp. 76-85.

6. Pal'tsev M.A., Serov V.V. Pathological anatomy and its place among the medical and biological sciences. In: Pathological anatomy. Lecture Course: a training manual. Pod red., M.A. Pal'tseva. M, Meditsina. 1998. Pp. 5-11.

7. Peterson B.E. Problems of early cancer. Oncology questions. 1980. 26 (11). Pp. 117-118.

8. Pirs E. Histochemistry Theoretical and Applied. M., IL. 1962. 962 p.

9. Pozharisskiy K.M. Morphogenesis of experimental intestinal tumors. Oncology questions. 1974. 20 (19). Pp. 83-90.

10. Pozharisskiy K.M., Savost'yanov G.A. Ultrastructural characteristics of experimental intestinal tumors. Oncology questions. 1976. 22(1). Pp. 59-68.

11. Pozharisskiy K.M. Modern understanding of precancer. In: General Oncology. L., Meditsina. Pp. 193-213.

12. Raskin G.A., Petrov S.V., Orlova R.V. Special features of carcinogenesis of colon adenocarcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2015. 4. Pp. 73-79.

13. Romeys B. The microscopic technique. M., IL. 1954. 718 p.

14. Sarkisov D.S. Molecular pathology and the problem of the body's integrity. Archive of pathology. 1976. 38(4). Pp. 3-12.

15. Sycheva N.L., Faustov L.A. Methods of histological and histochemical clinical treatment (biopsy) of the material. In: Chronic generalized periodontitis. Krasnodar, Prosveshchenie-Yug. 2012. Pp.101-103.

16. Faustov L.A. Methods of quantifying some histochemical components in the adrenal cortex. In: Histochemistry in normal and pathological morphology. ed. M.Ya. Subbotina. Novosibirsk, Nauka. 1967. Pp. 391-392.

17. Faustov L.A. Fundamentals of Clinical Pathomorphology. 2-е изд., перераб. i dop. Krasnodar: KMI. 2014. 398 p.

18. Faustov L.A., Pavlenko S.G., Sycheva N.L., Nabatova O.S., Ivanovskii S.O., Fizulin M.M. Optimization of complex treatment of patients with colorectal cancer. Krasnodar, KMI. 2015. 226 p.

19. Faustov L.A. Pathological anatomy of the endocrine glands in different periods of experimental carcinogenesis (histopathological, histochemical and morphometric study). Avtoref. dis. ... Doctor of Medical Sciences. Moskva. 1980. 32 p.

20. Faustov L.A., Sycheva N.L. A new aspect in the study of precancer. In: Questions of theoretical and clinical medicine. Krasnodar. 2006. Pp. 172-177.

21. Faustov L.A. The experimental bowel carcinogenesis. In: Current problems of surgical gastroenterology. Kursk. 1975. Pp. 172-174.

22. Kuramoto S., Oohara T. Minute cancers arising de novo in the human large intestine. Cancer. 1988. 61. Pp. 829-834.

23. Kuramoto S., Oohara T. Flat early cancers of the large intestine. Cancer. 1989. 64. Pp. 950-955.

24. Shimoda T., Ikegami M., Fujisaki J., Matsui T., Aizawa S., Ishikawa E., Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo. Cancer. 1989. 64 (5). Pp. 1138-1146.

**Сычева Наталья Леонидовна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии

**Фаустов Леонид Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМТН, заведующий кафедрой анатомии и морфологических дисциплин

**Sycheva Natalia Leonidovna**, PhD in Medical Sciences, Assistant Lecturer, Chair of Dermatology and Venereology

**Faustov Leonid Alexandrovich**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of RAMTS, Head of the Department of Anatomy and Morphological Disciplines