

С.П. Новіков¹
А.В. Поліянц²
І.В. Твердохліб³

¹ КНП «Міська клінічна лікарня №4» ДМР, Дніпро

² Київська обласна клінічна лікарня, Київ

³ Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

² ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Надійшла: 12.02.2019

Прийнята: 05.03.2019

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.1.70-77>

УДК 616-089.5-036.17

ЗНАЧЕННЯ КОРЕКЦІЇ ЕРИТРОПОЕЗУ В ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНІЙ ПІДГОТОВЦІ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З КОЛОРЕКТАЛЬНИМ РАКОМ

Novikov S.P. ✉, Poliiants A.V.  ✉, Tverdokhlib I.V.  **Significance of erythropoiesis correction in preoperative preparation in the surgical treatment of patients with colorectal cancer.**

Dnipro city multi-clinical hospital № 4, Dnipro; Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv; Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Anemic syndrome, which accompanies the development of pathology in patients with colorectal cancer, can cause serious early postoperative complications. The question of how preoperative preparation activities influence the state of the intestinal structures and the clinical situation in general is relevant. Of particular importance in this situation is the correction of anemic syndrome before surgery, using hematopoietic stimulants. **Objective.** The purpose of the study is to analyze the dynamics of erythropoiesis and changes in tissue and cell ultrastructure in intraoperative colon biopsy specimens after stimulation of erythropoiesis in preoperative preparation in the surgical treatment of patients with colorectal cancer. **Methods.** The study of red bone marrow and the wall of the large intestine using transmission electron microscopy. **Results.** Most patients with colorectal cancer are characterized by the development of signs of ineffective erythropoiesis with a moderate slowdown in the differentiation of erythroblasts and a delay in the release of mature erythrocytes into the systemic circulation. Stimulation of erythropoiesis with the help of epoetin leads to an increase in the functional activity of the central macrophages of the erythropoietic islets of the red bone marrow and the enhancement of their intercellular association with maturing erythroid cells. This is accompanied by the formation of a large number of full-fledged erythrocytes, an increase in the numerical density of cells of the erythroid series and the normalization of their ultrastructure. **Conclusion.** Stimulation of erythropoiesis with the help of epoetin in the preoperative period causes the inhibition of endothelial dysfunction due to the restriction of dystrophic and destructive changes in endothelial cell organelles, stabilization of their membranes, prevention of arteriole spasm, erythrocyte stasis and erythrocyte phenomena. As a result, the phenomena of infiltration, perivascular and interstitial edema in the composition of the membranes of the intestinal wall are much less pronounced than in the group of patients without preoperative activation of erythropoiesis.


Key words: colorectal cancer, erythropoiesis stimulation, red bone marrow, large intestine, transmission electron microscopy.

Citation:

Novikov SP, Poliiants AV, Tverdokhlib IV. [Significance of erythropoiesis correction in preoperative preparation in the surgical treatment of patients with colorectal cancer]. Morphologia. 2024;18(1):70-7. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.1.70-77>

 Poliiants A.V. 0000-0003-2611-0294

 Tverdokhlib I.V. 0000-0002-8672-3773

✉ nova73@ua.fm; poliyants@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

За даними ВООЗ, у світі щорічно реєструється понад 500 тис. випадків колоректального раку. У

структурі онкосмертності населення України колоректальний рак посідає 4 місце (6,3%) серед чоловічого населення та 2 місце серед жінок (8,7%). Провідним методом у лікуванні раку прямої кишки досі

залишається хірургічний. Дані втручання відносяться до групи з високим ступенем травматичності, оскільки вимагають проведення втручань, що супроводжуються лімфодиссекцією, формуванням трансплантатів для проведення сфінктерозберігаючих операцій. Останнім часом змістилися погляди у бік радикалізму щодо операбельності пацієнтів із злоякісними новоутвореннями органів черевної порожнини на пізніх стадіях, збільшилася кількість розширених радикальних втручань, що стосуються деяких стресогенних органів і тканин. Чим масивніше пошкодження тканин, тим більше виражені запальна реакція, що його супроводжує, ступінь крововтрати і інтенсивність післяопераційного больового синдрому [1-4].

Крім того, одним з найважливіших факторів, який необхідно враховувати у хворих з колоректальним раком, є анемічний синдром, який не тільки супроводжує розвиток патології у даних хворих, але і може стати причиною серйозних ранніх післяопераційних ускладнень. Поліпшення віддалених результатів лікування раку прямої кишки може бути досягнуто за рахунок поліпшення діагностики цього захворювання з одного боку, і розробки методів адекватної передопераційної підготовки – з іншого боку. У зв'язку з цим стає актуальним питання, як впливають заходи передопераційної підготовки на стан структур кишечника і клінічну ситуацію загалом [5]. Особливого значення в цій ситуації набуває корекція анемічного синдрому ще до проведення оперативного втручання за допомогою стимуляторів гемопоєзу.

Еритропоєтин відіграє роль фактора, що стимулює мітоз еритроїдних клітин-попередниць, і гормону, що стимулює еритропоєз. Епоєтин-альфа, який виробляється за генноінженерною технологією, ідентичний еритропоєтину людини. Після введення епоєтину-альфа кількість еритроцитів, ретикулоцитів, рівень гемоглобіну та швидкість поглинання заліза наростають. В цілому, за допомогою культур клітин людського кісткового мозку і при використанні інших сучасних технологій було доведено, що епоєтин-альфа вибірково стимулює еритропоєз [6-8].

При цьому в деяких контрольованих дослідженнях еритропоєтину не показали поліпшення загальної виживаності або зниження ризику прогресування пухлини у пацієнтів з анемією, асоційованою з раком. Важливе питання: у яких клінічних ситуаціях варто віддати перевагу переливанню крові для лікування анемії у пацієнтів, хворих на рак, у післяопераційному періоді. Рішення про застосування рекомбінантного еритропоєтину повинно ґрунтуватися на оцінці користі-ризiku за участю конкретного пацієнта, який повинен також взяти до уваги специфічний клінічний контекст. Фактори, які необхідно врахувати при такій оцінці, повинні включати тип пухлини та її стадію, ступінь анемії, очікувану тривалість життя та бажання самого пацієнта [11, 12].

Враховуючи, що пряме ультраструктурне дослідження товстого кишечника і клітин червоного кісткового мозку є найбільш точним інструментом для оцінки їх патоморфологічних змін [4, 5], представляється актуальним електронномікроскопічне вивчення інтраопераційних біоптатів тих ділянок товстої кишки, що належать до неопластично ураженої колоректальної зони, а також еритроїдних кісткомозкових клітин в умовах передопераційної підготовки при радикальних втручаннях з приводу колоректального раку.

Мета

Аналіз динаміки еритропоєзу і змін тканинної та клітинної ультраструктури в інтраопераційних біоптатах товстої кишки після стимуляції еритропоєзу в передопераційній підготовці при хірургічному лікуванні хворих з колоректальним раком.

Матеріали та методи

Досліджено 20 пацієнтів, яким показано радикальне оперативне втручання з приводу колоректального раку. Пацієнти були поділені на дві клінічні групи. У 1-й групі при проведенні операції здійснювалася комбінована анестезія з використанням севофлурану та епідуральної аналгезії. Технічно пункцію епідурального простору проводили на рівні L₁ - L₂ з подальшою катетеризацією епідурального простору в краніальному напрямку. Індукція: фентаніл 5,0 мкг/кг, пропофол – 1,5-2,0 мг/кг, міоплегія – дитилін 2 мг/кг. Підтримку анестезії проводили за допомогою наркотичної станції Leon (HEINEN, Austria), де створювали МАК севофлюрану 0,5-0,6 в потоці киснево-повітряної суміші 0,8-1,0 л/хв у комбінації з болосним введенням фентанілу 0,2 мг/год. Епідурально вводився 0,25% розчин бупівакаїну в об'ємі 12-15 мл із вмістом 0,05 мг фентанілу. За 30 хв до закінчення оперативного втручання внутрішньовенно вводилися 1000 мг парацетамолу. У 2-й групі за 5 діб до операції пацієнтам підшкірно вводили стимулятор еритропоєзу – еритропоєтин людини рекомбінантний Емавейл («Юрія-Фарм», Україна). У дослідження не включали пацієнтів за наявності тяжких коронарних, периферійно-артеріальних, каротидних або церебро-судинних захворювань, а також після інфаркту міокарда або інсульту. Для електронномікроскопічного дослідження під час радикального оперативного втручання з ділянок макроскопічно незміненої товстої кишки, що належать до неопластично ураженої колоректальної зони, забирали біоптати розміром 1 мм³. Для аналізу еритроїдних клітин виконували аспірацію червоного кісткового мозку за допомогою стандартної пункції. Зразки протягом двох годин фіксували при +2°C в 3% розчині глютарового альдегіду, приготовленому на 0,2М фосфатному буфері (pH 7,4). Матеріал переносили для постфіксації в 1% забуферений (pH 7,4) розчин тетраоксиду осмію ("SPI", США) на одну годину. Зневоднювали зразки за допомогою пропиленок-

сида в розчинах зростаючої концентрації. Для виготовлення епоксидних блоків використовували композицію епон-аралдит. Ультратонкі зрізи отримували на ультрамікромомі УМТП-6М (SELMI, Україна). Дослідження проводилися за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 ("SELMI", Україна) при прискорювальній напрузі 65-90 кВ та первинних збільшеннях від 2000 до 40000. Загалом, електронно-мікроскопічне дослідження проводили за стандартною схемою [13-15]. Дослідження було проведено з урахуванням принципів медичної та біологічної етики [16].

Результати та їх обговорення

У хворих з колоректальним раком ультраструктура клітин еритропоетичного ряду мала низку морфологічних особливостей. Зокрема, проеритробласти у складі стерального пунктату містили велике округле ядро з хроматином переважно в деконденсованому стані. Ядришкоутворюючі райони нуклеоплазми були гетероморфними, у кожному з них переважали фібрилярні центри, гранулярні компоненти зустрічалися рідко. У вузькому обідку цитоплазми спостерігалось невелика кількість мембран гранулярного ретикулуму, полісоми були відсутні, мітохондрії були дрібними та нечисленними. Базофільні еритробласти поступалися за розмірами проеритробластам, мали велику кількість гетерохроматину, містили в основному одне або два малих ядерця з помірною кількістю гранул. Фібрилярних центрів було від 3 до 8 у вигляді фібрил завтовшки 2-5 нм. Вони були зміщені на периферію ядер. Їхня форма мала складно розгалужену конфігурацію. Ядерцеві вакуолі – світлі зони всередині ядерця, що беруть участь у депонуванні, процесингу та транспорті рибосомної РНК – виявлялися в помірній кількості. Частина еритробластів знаходилася на різних стадіях апоптозу (рис. 1).

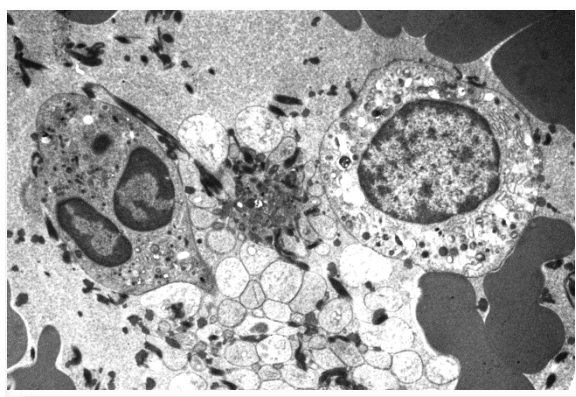


Рис. 1. Ультраструктура базофільного еритробласта та апоптоз еритроїдної клітини червоного кісткового мозку. Перша клінічна група. Стеральний пунктат. Електроннограма. $\times 6000$.

У поліхроматофільних еритроблестах ядерця були практично позбавлені гранулярного компонента і представлені фібрилярними центрами еліптичної форми, оточеними вираженим шаром щільного фібрилярного компонента, представленого рибонуклеопротеїновими нитками товщиною 4-8 нм, до складу яких входить новостворена прерибосомальна РНК. Ядерцеві вакуолі зустрічалися у значній кількості.

У ядрах поліхроматофільних еритробластів спостерігалось від 1 до 4 ядер. Клітини мали ядро округлої форми, хроматин у вигляді великих згрупованих гранул, переважав гетерохроматин. Цитоплазма мала помірну електронну щільність, що пов'язано з типовим розвитком гранулярної ендоплазматичної сітки, нечисленні полірибосоми, що свідчило про обмеження перебігу процесів синтезу гемоглобіну. Поодинокі мітохондрії були невеликими, округлої форми, кристи деструктовані, збережена лише зовнішня мембрана. В оксифільних еритроблестах різко скорочувалися структури нуклеолонемних ядерців порівняно з проеритробластами, проте обсяг гемоглобін-містких ділянок цитоплазми зростав незначно. Поруч із цим у клітинних структурах виявлялися ознаки дегенерації: протоплазма містила численні вакуолі, відбувалася дисоціація у дозріванні ядра і протоплазми (рис. 2).

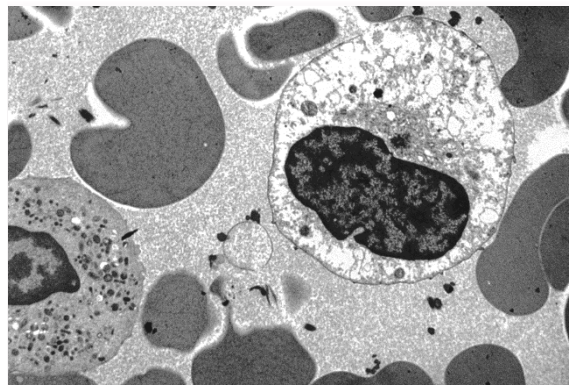


Рис. 2. Ультраструктура оксифільного еритробласта червоного кісткового мозку. Перша клінічна група. Стеральний пунктат. Електроннограма. $\times 10000$.

Важливо відзначити, що процеси, які пов'язані з формуванням рибосом, характеризуються чіткою просторовою впорядкованістю і розвиваються в спеціалізованій області ядра еритроїдної клітини, де концентруються інтенсивно транскрибовані гени і продукти їх активності, а також здійснюються різні стадії процесингу рибосомної РНК до їх складання. Молекулярні події, пов'язані з біогенезом рибосом, відбуваються у структурній організації ядерця. За нашими даними, у хворих з колоректальним раком на тлі анемічного синдрому спостерігається розвиток ознак неефективного еритропоезу з помірним уповільненням ди-

ференціювання еритробластів та затримкою виходу зрілих еритроцитів у системну циркуляцію.

У стернальному пунктаті хворих 1-ї клінічної групи часто виявлялися ретикулоцити з великою кількістю дрібнодисперсного електроннощільного матеріалу, що свідчило про повільний темп термінального дозрівання еритроцитів. Іноді спостерігалися ретикулоцити із залишками ядра в результаті незавершеного класматозу. Також виявляли мегалоцити, що є додатковою ознакою неефективного еритропоезу у хворих з колоректальним раком.

Особливу увагу в дослідженні привернуло вивчення ультраструктури макрофагів, які в нашому дослідженні постійно виявлялися у складі стернальних пунктатів, будучи обов'язковим клітинним компонентом еритропоетичних острівців кісткового мозку. Центральні макрофаги острівців виділяють ростові чинники, за допомогою сіалоадгезинів вони утримують навколо себе еритроїдні клітини, забезпечуючи їх залізом за рахунок наявності в цитоплазмі трансферину; також макрофаги виробляють еритропоетин і фагоцитують ядра, що виходять з еритроцита в процесі дозрівання.

У хворих 1-ї клінічної групи при ультраструктурному дослідженні була виявлена висока лізосомальна активність макрофагів з появою великої кількості вторинних лізосом різних розмірів та електронної щільності. Більшість макрофагів містили по кілька фагоцитованих пікнотичних ядер еритробластів, в окремих спостереженнях – апоптотично змінені форми еритроїдних клітин. У цитоплазмі макрофагів визначалися розширені цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, помірна кількість вільних полісом, дрібні щільні сферичні мітохондрії з підвищеною функціональною активністю (рис. 3).

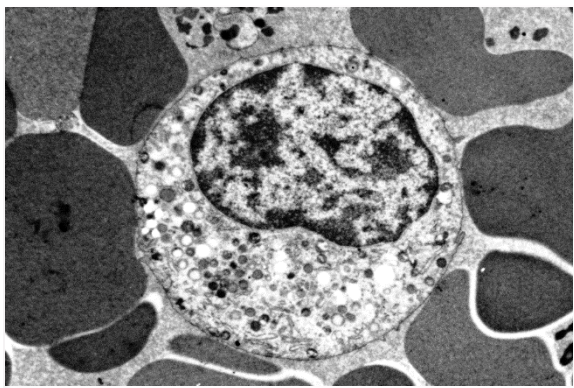


Рис. 3. Ультраструктура центрального макрофага червоного кісткового мозку. Перша клінічна група. Стернальний пунктат. Електронограма. $\times 8000$.

При інтерпретації зазначених змін важливо враховувати, що стимулюючий ефект макрофагів за рахунок продукції колонієстимулюючих фак-

торів еритропоезу у звичайних умовах проявляється при вмісті до 10% моноцитарної популяції від загального числа клітин в еритропоетичних острівцях, тоді як при перевищенні цього рівня спостерігається зворотний ефект. Центральні макрофаги острівців, секретуючи стимулюючі та інгібуючі еритропоез речовини, виконують роль локального регулятора продукції еритроцитів, орієнтуючись при цьому на загальний кисневий запит організму. Це дозволяє розглядати центральні макрофаги як клітини, відповідальні за формування кровотворного мікрооточення, що підтримує формування еритроїдного пулу. Фагоцитарна активність макрофага значна – пошкоджені еритроцити повністю фагоцитуються за 10 хвилин; висока лізосомальна активність і рівень кислої фосфатази цитоплазми дозволяє макрофагу за добу фагоцитувати до 16 ядер, перетравлювати їх за 40 хвилин, причому неможливо навіть виявити залишки ядер, що говорить про швидке виділення продуктів їх розпаду з клітини.

Очевидно, на тлі анемічного синдрому у хворих з колоректальним раком відбувається збільшення кількості центральних макрофагів і наростання їх фагоцитарної активності, що в кінцевому підсумку призводить до пригнічення проліферації еритроїдних клітин і посилення дисбалансу між проліферативними та диференціальними процесами в рамках еритропоезу.

У нашому дослідженні у хворих 1-ї клінічної групи в інтраопераційних біоптатах товстого кишечника виявлялася збережена структура кишкової стінки, проте під розширеною епітеліальною базальною мембраною в ділянках скупчення бокалоподібних клітин формувалися невеликі за обсягом зони інтерстиційного набряку у складі власної пластинки слизової оболонки. Поодинокі гладкі міоцити в цих зонах мали ознаки надмірного скорочення. У їх цитоплазмі спостерігалися мозаїчні дистрофічні порушення на тлі помірної гіперплазії мембран гранулярної ендоплазматичної сітки, появи форм мітохондрій, що діляться, і збільшення числа рибосом і полісом. Стовпчасті епітеліоцити та клітини Панета мали ознаки активації внутрішньоклітинного метаболізму, що має, на наш погляд, компенсаторний характер. Незначна частина колоноцитів, навпаки, піддавалася внутрішньоклітинній деструкції (рис. 4).

Характерною у цій клінічній групі пацієнтів була наявність звужених гемокапілярів, заповнених деформованими еритроцитами. У більшості спостережень плазматичні мембрани еритроцитів мали суттєві ушкодження. Як правило, еритроцити своїми розпушеними поверхнями перебували у тісному взаємозв'язку з дезорганізованими частинами люмінальної поверхні ендотеліальних клітин. У цих ділянках цитоплазма ендотеліальних клітин була витонченою та насиченою осміофільними гомогенними масами. Навколо вузьких спустошених гемокапілярів спостерігалися великі

зони периваскулярного набряку та ексудації з характерною нейтрофільною інфільтрацією. Аналогічні зони виявлялися у складі підслизової основи навколо спазмованих артеріол з помірними проявами стазу та розширених венул, що іноді містили складні еритроцитів і фестончасті ендотеліальні стінки. Дистрофічні та деструктивні зміни органел ендотеліальних клітин вказували на суттєву ендотеліальну дисфункцію, а тканинні прояви описаних мікроциркуляторних порушень стосувалися всіх оболонок стінки товстої кишки поблизу ураженої колоректальної зони (рис. 5).

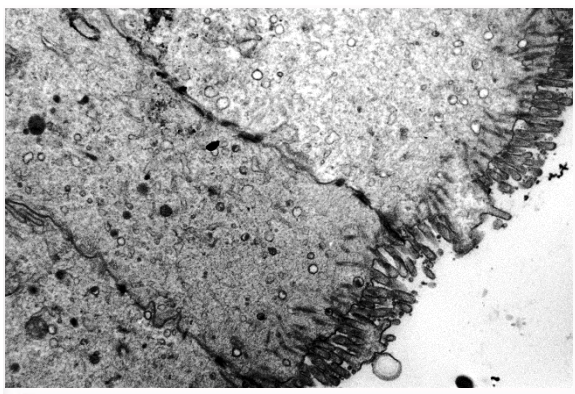


Рис. 4. Помірні прояви внутрішньоклітинної деструкції колоноцитів слизової оболонки товстої кишки. Перша клінічна група. Інтраопераційний біопат. Електронограма. $\times 8000$.

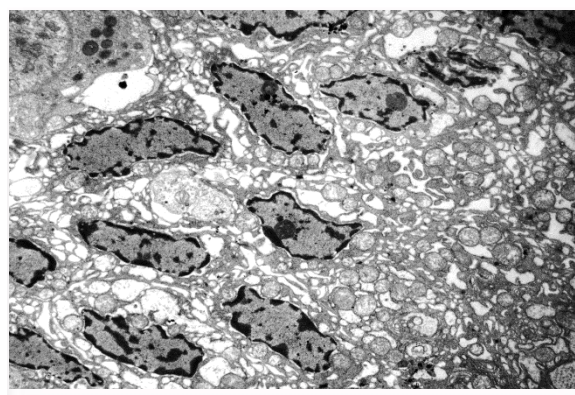


Рис. 5. Ультраструктура м'язової оболонки товстої кишки. Ділянка апоптотично змінених міоцитів. Перша клінічна група. Інтраопераційний біопат. Електронограма. $\times 3000$.

У хворих з колоректальним раком 2-ї клінічної групи через 5 діб після стимуляції еритропоезу епоетином-альфа спостерігалася помітна активація проліферативної активності проеритробластів, а також базofilічних та поліхроматофільних еритробластів. Істотно змінювалася ультраструктура ядерець. На тлі мозаїчно організованої нуклеоплазми даних еритроїдних клітин закономірно зростала щільність ядерцеутворюючих районів та фібрилярних центрів. У ядрах базofilічних еритробластів спостерігалася велика кількість

дрібнозернистих структур гранулярного компонента та ядерцевих вакуолей, що відповідають за депонування, процесинг та транспорт рибосомної РНК із нуклеоплазми (рис. 6).

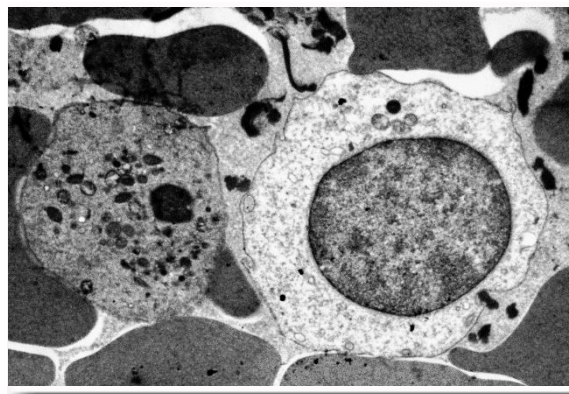


Рис. 6. Ультраструктура поліхроматофільного еритробласта червоного кісткового мозку. Клазматоз ядра з еритроїдної клітини. Друга клінічна група. Стернальний пунктат. Електронограма. $\times 8000$.

Оксифільні еритробласти поступалися за розмірами проеритробластам, мали велику кількість гетерохроматину, містили в основному одне або два малих ядерця з помірною кількістю гранул. Фібрилярних центрів було від 3 до 8 у вигляді фібрил товщиною 2-5 нм. Вони були зміщені на периферію ядер. Їхня форма мала складно розгалужену конфігурацію. Ядерцеві вакуолі (світлі зони всередині ядерця, що беруть участь у депонуванні, процесингу та транспорті рибосомної РНК) виявлялися в помірній кількості. У великих активних ядрах поліхроматофільних еритробластів спостерігалася від 2 до 6 ядер. Цитоплазма мала значну електронну щільність, добре розвинений гранулярний ретикулум, велику кількість полірибосом та активних мітохондрій. Обсяг цитоплазми із вмістом гемоглобіну суттєво наростав у порівнянні з 1-ю клінічною групою. Ознаки дегенерації та апоптотичні зміни дозріваючих еритроїдних клітин спостерігалися у поодиноких випадках.

У стернальному пунктаті хворих після стимуляції еритропоезу ретикулоцити мали характерну зернисто-сітчасту структуру цитоплазми. Мегалоцити виявляли рідко. Зрілі еритроцити мали нормальну конфігурацію. В основі спостережуваних нами змін еритропоезу знаходиться ряд особливостей. По-перше, стимуляція еритропоезу завжди поєднується з активацією в кістковому мозку процесів аеробного окислення: для регенерації еритрона на фоні анемії характерно збільшення швидкості споживання кисню клітинами, інтенсивності дихання і окислювального фосфорилування в їх мітохондріях, вкорочення шляху дифузії кисню від капіляра до клітини, збільшення швидкості кровообігу в кістковому мозку, обумо-

влених збільшенням його капіляризації за рахунок розкриття нефункціонуючих капілярів (ефекти метаболітів циклу Кребса, жирних кислот). Важлива роль цих змін належить еритропоетину, що підвищує проникність мембран клітин кісткового мозку для кисню. По-друге, анемічний синдром, викликаючи гіпоксію нирки, активує в її тканині метаболізм арахідонової кислоти, метаболіти якої (простаглінін), виступаючи як тригер для системи аденілатциклази, збільшують продукцію циклічного аденозинмонофосфату, що призводить до послідовної активації протеїнкінази і фосфорилування гідролази, що забезпечує посилення біосинтезу еритропоетину у нирці. По-третє, за умов кисневого дефіциту кількісно збільшується явище перескоку термінального поділу, що призводить до утворення макроцитів, але для основної поліферуючої частини еритрона характерно збільшення числа поділів з укороченням генераційного циклу для всіх здатних до поділу еритроїдних клітин. У кістковому мозку з'являються еритропоетичні острівці, що містять 40-50 еритроїдних клітин.

При вивченні ультраструктури макрофагів у складі стернальних пунктатів після стимуляції еритропоезу епоетином-альфа спостерігалася їх помірна лізосомальна активність, вміст у цитоплазмі поліморфних вторинних лізосом був незначним. Деякі макрофаги містили одне або два фагоцитовані ядра еритробластів (рис. 7). Апоптотичні тілця еритроїдних клітин виявлялися у поодиноких випадках. Цитоплазма центральних макрофагів містила добре розвинений гранулярний ендоплазматичний ретикулум, помірну кількість вільних полісом, невеликі сферичні мітохондрії з помірною щільністю крист та осміофільним матриксом (рис. 8). На відміну від спостережень у 1-й клінічній групі, після стимуляції еритропоезу спостерігалися часті мітози клітин моноцитарного ряду.

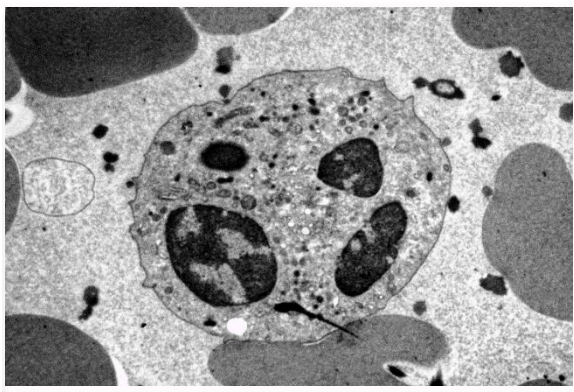


Рис. 7. Ультраструктура центрального макрофага червоного кісткового мозку. Фагоцитоз ядер еритробластів та апоптотичних тілець еритроїдних клітин. Друга клінічна група. Стернальний пунктат. Електроннограма. $\times 8000$.

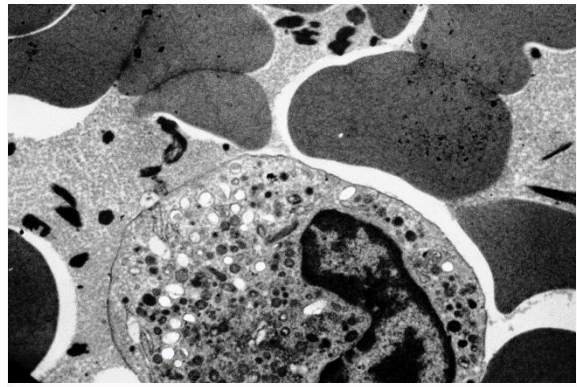


Рис. 8. Ультраструктура центрального макрофага червоного кісткового мозку. Друга клінічна група. Стернальний пунктат. Електроннограма. $\times 10000$.

На тлі анемічного синдрому при пухлинному процесі в кістковому мозку створюються умови для залучення його макрофагів до еритропоезу. Це зумовлено як появою нових моноцитарних клітин в еритропоетичних острівцях, так і вимушеним збільшенням повторної реконструкції інволютивних острівців для нової хвилі еритропоезу. Можливо, що це пов'язано зі збільшенням афінитету макрофагів кісткового мозку до колонієутворювальних одиниць еритропоезу та ранніх еритроїдних клітин під впливом еритропоетину. Підтримка фагоцитарної активності центральних макрофагів еритропоетичних острівців і процесів протеолізу їх лізосомними протеїназами знижує комплементарність моноцитарних клітин до навколишніх еритроїдних клітин, що призводить до посиленого виходу в кров ретикулоцитів, що вивільняються з острівців. Крім того, еритропоетин посилює проліферацію не тільки еритроїдних клітин в острівцях, але й їх центральних макрофагів, що підтверджувалося появою численних мітозів моноцитарних клітин. У хворих 2-ї клінічної групи ступінь інтерстиційного набряку у складі власної пластинки слизової оболонки був помірним. У клітинах кишкового епітелію внутрішньоклітинна деструкція зустрічалася нечасто (рис. 9).

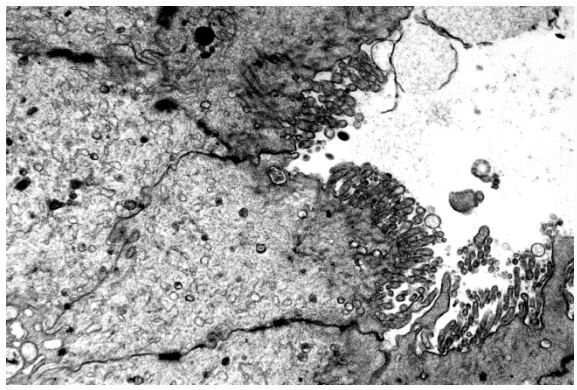


Рис. 9. Ультраструктура епітеліальної пластинки слизової оболонки товстої кишки. Друга клінічна група. Інтраопераційний біоптат. Електроннограма. $\times 8000$.

Гемокапіляри власної пластинки слизової оболонки мали нормальний просвіт і були заповнені незміненими еритроцитами. Цитоплазма ендотеліальних клітин мала стабільну морфологічну структуру. Периферичні зони ендотеліоцитів містили характерні фенестри. Мікрворсинки, що вказують на розвиток гіпоксії, не виявлялися. Стан ядер, мітохондрій, гранулярного ендоплазматичного ретикулуму, структур комплексу Гольджі ендотеліальних клітин більшості гемокапілярів свідчив про відсутність вираженої ендотеліальної дисфункції. У просвітах фенестрованих гемокапілярів спостерігався нормальний вміст еритроцитів без ознак сладжування. Навколо гемокапілярів зрідка виявлялися незначні за площею ділянки периваскулярного набряку та ексудації без нейтрофільної інфільтрації тканини (рис. 10). Запальна інфільтрація активованими лімфоцитами, опасистими клітинами та макрофагами була відсутня. Лімфоїдні утворення підслизової основи були без особливостей. Просвіти венул залишалися без ознак стазу, сладжу еритроцитів. Їхні стінки мали типову структуру. Артеріоли не мали ознак спазму і періартеріолярного набряку, деякі з них були помірно розширеними і повнокровними.

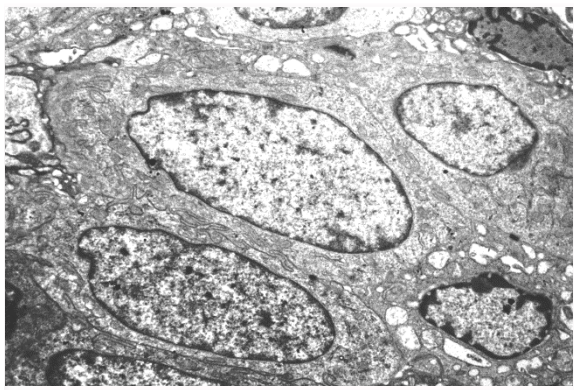


Рис. 10. Ультраструктура м'язової оболонки товстої кишки. Друга клінічна група. Інтраопераційний біоптат. Електроннограма. $\times 4000$.

Підсумок

Для більшості хворих з колоректальним раком характерний розвиток ознак неефективного еритропоезу з помірним уповільненням диференціювання еритробластів та затримкою виходу зрілих еритроцитів у системну циркуляцію. Стимуляція еритропоезу за допомогою епоетину призводить до підвищення функціональної активності центральних макрофагів еритропоетичних островців червоного кісткового мозку і посилення їх міжклітинної асоціації з еритроїдними клітинами, що дозрівають. Це супроводжується формуванням великої кількості повноцінних еритроцитів, збільшенням чисельної щільності клітин еритроїдного ряду і нормалізацією їх ультраструктури. Стимуляція еритропоезу за допомогою епоетину в передопераційному періоді зумовлює стримання ендотеліальної дисфункції за рахунок обмеження дистрофічних та деструктивних змін органел ендотеліальних клітин, стабілізації їх мембран, запобігання спазму артеріол, явищ стазу та сладжу. Як наслідок, явища інфільтрації, периваскулярного та інтерстиційного набряку у складі оболонок кишкової стінки виражені набагато меншою мірою, ніж у групі хворих без передопераційної активації еритропоезу.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з аналізом морфології кишечника при різних підходах при хірургічному лікуванні хворих з колоректальним раком.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Роботу проведено в рамках науково-дослідної теми «Гістогенез компонентів серцево-судинної системи людини та лабораторних тварин в нормі та за умов експерименту» (номер державної реєстрації 0118U004730).

Літературні джерела

References

1. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2014-2016. Atlanta: American Cancer Society. 2014. 32 p.
2. [Bulletin of national cancer registry of Ukraine 2023]. Vol. 24. Ukrainian.
3. Ovechkin AM, Sviridov SV. [Post-operative pain and pain management: state of the art]. Emergency medicine. 2011;6:20-31. Russian.
4. Novikov SP, Chebanov KO, Kirillova LA, Petruk NS, Frolov KB, Tverdokhle IV. [Optimization of anesthetic management of surgical treatment of colorectal cancer: clinical and morphological parallels]. Morphologia. 2016;10(3):23-30. Russian.
5. Novikov SP, Kirillova LA, Novikova PS,

- Tverdokhle IV. [Optimization of anesthetic management of surgical treatment of colorectal cancer. Part III: clinical and morphological aspects]. Morphologia. 2018;12(1):29-36. Russian.

6. Zakharov YuM. Regulation of erythropoiesis in the erythroblast islands of the bone marrow. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2011;97(9):980-94.

7. An X, Schulz VP, Li J, Wu K, Liu J, Xue F, Hu J. Global transcriptome analyses of human and murine terminal erythroid differentiation. Blood. 2014;123:3466-77.

8. McGrath KE, Catherman SC, Palis J. Deline-

ating stages of erythropoiesis using imaging flow cytometry. *Methods*. 2017;112:68–74.

9. Kuhrt D, Wojchowski DM. Emerging EPO and EPO receptor regulators and signal transducers. *Blood*. 2015;125:3536–41.

10. Kim A, Nemeth E. New insights into iron regulation and erythropoiesis. *Curr. Opin. Hematol*. 2015;22:199–205.

11. Hiradfar A, Banihosseinian M. The efficacy of recombinant human erythropoietin in treatment chemotherapy induced anemia in children diagnosed with a solid cancer. *Iran J Ped Hematol Oncol*. 2014;4(4):151-9.

12. Torre LA, Bray F, Siegel RL. Global cancer statistics. *Cancer J. Clin*. 2015;4:65-87.

13. Mironov AA, Komissarchik YuYa, Mironov VA. *Metodyi elektronnoy mikroskopii v biologii i meditsine: Metodicheskoe rukovodstvo*. [Electron microscopy methods in biology and medicine : Methodological Guide]. St. Petersburg: Science; 1994. 400

p. Russian.

14. Kuo J. *Electron microscopy: methods and protocols*. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc. 2007. 608 p.

15. Tverdokhlib IV, Petruk NS, Ivanchenko MV, Silkina JuV, Khripkov IS, Pertseva NO, Shevchenko KM, Goodlett TO, Malkov II, Berehovenko IM, Zinenko DYu, Galaida NO, Varin VV, inventors; State Institution «Dnipropetrovsk medical academy of the Health Ministry of Ukraine». Method of determining the coordinates of ultrastructures in transmission electron microscopy of biological objects. Ukrainian patent UA 83611. 2013 Sep 25. Int. Cl. G01N 1/28. Ukrainian.

16. Mishalov VD, Chaikovsky JuB, Tverdokhle IV. [About legal, legislative, ethical standards and requirements at performance scientific morphological researches]. *Morphologia*. 2007;1(2):108-15. Ukrainian.

Новіков С.П., Поліянц А.В., Твердохліб І.В. Значення корекції еритропоезу в передопераційній підготовці при хірургічному лікуванні хворих з колоректальним раком.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Анемічний синдром, який супроводжує розвиток патології у хворих з колоректальним раком, може стати причиною серйозних ранніх післяопераційних ускладнень. Є актуальним питання про те, як впливають заходи передопераційної підготовки на стан структур кишечника і клінічну ситуацію в цілому. Особливе значення в цій ситуації набуває корекція анемічного синдрому ще до проведення оперативного втручання за допомогою стимуляторів гемопоезу. **Мета** дослідження – аналіз динаміки еритропоезу і змін тканинної і клітинної ультраструктури в інтраопераційних біоптатах товстої кишки після стимуляції еритропоезу в передопераційній підготовці при хірургічному лікуванні хворих з колоректальним раком. **Методи.** Проведено вивчення червоного кісткового мозку і стінки товстого кишечника за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії. **Результати.** Для більшості хворих з колоректальним раком характерний розвиток ознак неефективного еритропоезу з помірним уповільненням диференціювання еритробластів і затримкою виходу зрілих еритроцитів у системну циркуляцію. Стимуляція еритропоезу за допомогою епоетину призводить до підвищення функціональної активності центральних макрофагів еритропоетичних островців червоного кісткового мозку і посилення їх міжклітинної асоціації з дозріваючими еритроїдними клітинами. Це супроводжується формуванням великої кількості повноцінних еритроцитів, збільшенням чисельної щільності клітин еритроїдного ряду і нормалізацією їх ультраструктури. **Підсумок.** Стимуляція еритропоезу за допомогою епоетину в передопераційному періоді обумовлює стримування ендотеліальної дисфункції за рахунок обмеження дистрофічних і деструктивних змін органел ендотеліальних клітин, стабілізації їх мембран, запобігання спазму артеріол, явищ стазу і сладжа еритроцитів. Як наслідок, явища інфільтрації, периваскулярного й інтерстиційного набряку в складі оболонки кишкової стінки виражені набагато меншою мірою, ніж у групі хворих без передопераційної активації еритропоезу.

Ключові слова: колоректальний рак, стимуляція еритропоезу, червоний кістковий мозок, товстий кишечник, трансмісійна електронна мікроскопія.