

УДК 616.24-006:615.33

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ КАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО ЛЬЮИСА НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА МЕЛАТОНИНОМ И 3-ГИДРОКСИПИРИДИНОМ

Плотникова Н.А., Пятаев Н.А., Канаев П.М., Кокорев А.В., Кемайкин С.П., Харитонов С.В., Громова С.В.

ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

Исследовано влияние мелатонина и 3-гидроксипиридина на морфологию карциномы легкого Льюиса у мышей. Суспензию клеток карциномы легкого Льюиса (10^6 клеток в растворе Хенкса) перевивали внутримышечно в область бедра. Животные были распределены на 3 группы: без лечения, лечение мелатонином (ежедневно в дозе 45 мг/кг в/м в течение 14 дней); лечение 3-гидроксипиридина сукцинатом (ежедневно в дозе 50 мг/кг в/м в течение 14 дней). Животные выводились из эксперимента на 22-е сутки. Гистологическую структуру ткани первичного опухолевого узла исследовали светооптическим методом после окраски гематоксилином и эозином. При использовании антиоксидантной терапии отмечался менее выраженный полиморфизм опухолевых клеток, уменьшалось количество гигантских клеток и фигур митоза. Выявлено также более рыхлое расположение клеток карциномы в первичном опухолевом узле, а также наличие мелкоочаговых некрозов. Достоверной разницы по онкостатическому эффекту между мелатонином и мексидолом зарегистрировано не было.

Ключевые слова: карцинома легкого Льюиса, мелатонин, 3-гидроксипиридин

MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE LEWIS LUNG CARCINOMA DURING TREATMENT WITH MELATONIN AND 3-HYDROXYPIRIDINE

Plotnikova N.A., Pyataev N.A., Kanaev P.M., Kokorev A.V., Kemaikin S.P., Kharitonov S.V., Gromova S.V.

Mordovia State University, Saransk, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

The effect of the melatonin and 3-hydroxypyridine on morphology of Lewis lung carcinoma (LLC) in mice has been investigated. Cell suspension of LLC (10^6 cells in Hanks solution) was transplanted intramuscular in the femoral area. Animals were divided on three groups: without treatment; treatment with melatonin (45 mg/kg per day intramuscular during 14 days); treatment with 3-hydroxypyridine succinate (50 mg/kg per day intramuscular during 14 days). Animals were observed for 22 days and then were euthanized. Histological structure of the tumor tissue was investigated with the optical microscopy after staining with hematoxylin and eosin. We have found that antioxidant therapy leads to less pronounced polymorphism of tumor cells, reduction of the number of giant cells and mitotic figures. It was also found sparser arrangement of carcinoma cells at the tumor, and the presence of small focal necrosis. Significant difference in antitumor effect between melatonin and mexidol was not observed.

Keywords: Lewis lung carcinoma, melatonin, 3-hydroxypyridine

Одним из важных звеньев патогенеза опухолевого процесса является дисбаланс процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (Маньчева Т.А. и соавт., 2011). Взгляд на гиперактивацию ПОЛ при неоплазиях неоднозначен. С одной стороны, активация приводит к вторичным органным повреждениям и усиливает явления эндотоксикоза (Зорькина А.В., Скопин П.И., 2009). С другой, она может быть следствием активации иммунных процессов, направленных на уничтожение чужеродных опухолевых клеток. Считается признанной негативная роль гиперлипเปอร์оксидации, развивающейся при проведении химиотерапии (Дерябина О.Н., 2010). Данные обстоятельства создают предпосылки для изучения эффекта антиоксидантов при злокачественных новообразованиях.

В ряде работ последних лет было показано, что применение антиоксидантов на фоне химиотерапии экспериментальных

неоплазий сопровождается положительным эффектом, выражающимся в уменьшении выраженности эндотоксикоза и потенцировании эффекта цитостатиков (Сипров А.В., 2009, Пятаев Н.А., 2011).

Среди антиоксидантов наиболее изученными являются производные 3-гидроксипиридина, в частности 3-гидроксипиридина сукцинат (мексидол). В основе его антиоксидантного действия лежит способность ингибировать стадию инициации свободной радикальной реакции, тем самым снижая возможность неоплазии (Деримедведь Л.В., 1998). Кроме того, имеются сообщения о применении в качестве средства сопроводительной терапии мелатонина – гормона гипофиза, обладающего биоритмологическим, иммуномодулирующим и антиоксидантным эффектами. (Анисимов В.Н., 2008).

Однако до настоящего времени недостаточно исследовано собственное влияние

препаратов с антиоксидантным эффектом на течение неопластического процесса. В частности, представляет интерес динамика патоморфологических изменений в ткани экспериментальных новообразований при использовании данных препаратов.

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики патоморфологических изменений в ткани первичного опухолевого узла перевиваемой карциномы

легкого Льюиса (LLC) при коррекции препаратами антиоксидантного типа действия.

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на 50 мышах-самках линии С57В1/6 массой 20–22 г. питомника ГУ НЦБМТ РАМН «Столбовая». Всем животным суспензию клеток карциномы легкого Льюиса (10^6 клеток в растворе Хенкса) перевивали внутримышечно в область бедра. Животные были распределены на 3 группы. Дизайн исследования представлен в таблице.

Дизайн исследования

Условное обозначение экспериментальных групп	Схема введения препаратов
I – LLC	$1 \cdot 10^6$ опухолевых клеток LLC внутримышечно (в/м)
II – Мелатонин	Ежедневно, в/м, в дозе 45 мг/кг, начиная с 7-х суток после имплантации опухолевых клеток, в течение 14 дней
III – Мексидол	Ежедневно, в/м, в дозе 50 мг/кг, начиная с 7-х суток, в течение 14 дней

Мексидол и мелатонин как средства с антиоксидантным действием вводились, начиная с 7-х суток после имплантации опухолевых клеток, в течение 14 дней внутримышечно в дозах 50 и 45 мг/кг соответственно. По окончании эксперимента, на 22-е сутки, животные подвергались эвтаназии. Материалом изучения явилась ткань первичного опухолевого узла, патогистологическую структуру которой исследовали светооптическим методом при окраске гематоксилином и эозином.

Результаты исследования и их обсуждение

У животных всех экспериментальных групп в месте имплантации суспензии клеток развивались опухолевые узлы карциномы Льюиса. При микроскопическом исследовании первичных опухолевых узлов у мышей I экспериментальной группы

(LLC) ткань узла была представлена скоплением крайне полиморфных, атипичных опухолевых клеток (рис. 1). Встречалось большое количество клеток с крупными ядром и ядрышками. В связи с выраженной конденсацией зерен хроматина в крупные глыбки встречались светлоокрашенные участки кариоплазмы.

Среди клеток карциномы обнаруживались также гигантские полиморфные клетки. В отдельных опухолевых клетках наблюдались фигуры митоза (анафаза), что отражает их высокую пролиферативную активность. В строме опухолевой ткани выявлялись множественные массивные очаги некроза с перифокальными воспалительными инфильтратами.

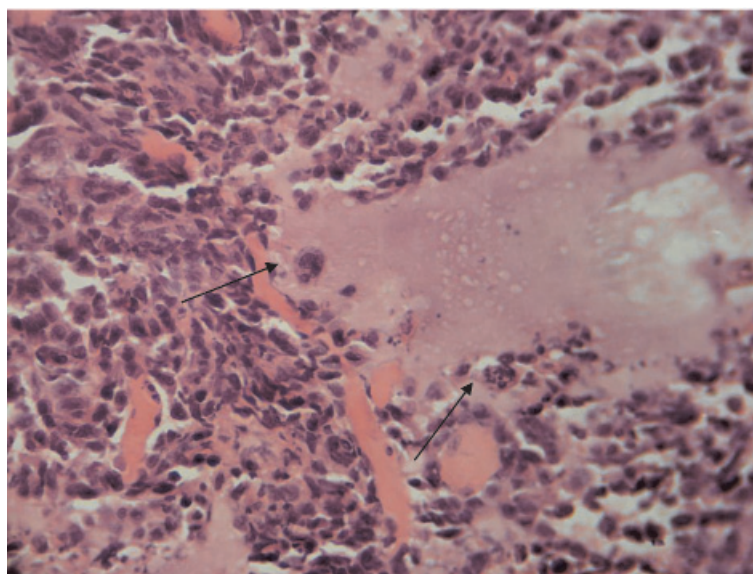


Рис. 1. Гистологическая картина ткани первичного опухолевого узла. Гигантские полиморфные клетки. Фигуры митоза (гематоксилин и эозин; об. 40, ок. 10)

В ткани перевиваемых неоплазий у мышей II экспериментальной группы (мелатонин) при микроскопическом исследовании узлов отмечалось уменьшение признаков полиморфизма клеток карциномы. Опухолевые клетки имели преимущественно округло-овальную форму, небольшие размеры, встречались клетки с сегментированными ядрами, состоящими из 3–4 фрагментов.

В отдельных участках опухолевых узлов выявлялись единичные гигантские клетки

с округлыми и бобовидными ядрами. При этом отмечалось рыхлое расположение клеток, в отдельных участках опухолевая ткань имела ячеистое строение (рис. 2). Фигуры митоза выявлялись редко.

Строма опухоли представлена тонкопетлистой соединительнотканной сетью с небольшими участками склероза. В ткани карциномы обнаруживались обширные очаги некроза с наличием умеренно выраженной перифокальной воспалительно-клеточной реакции.

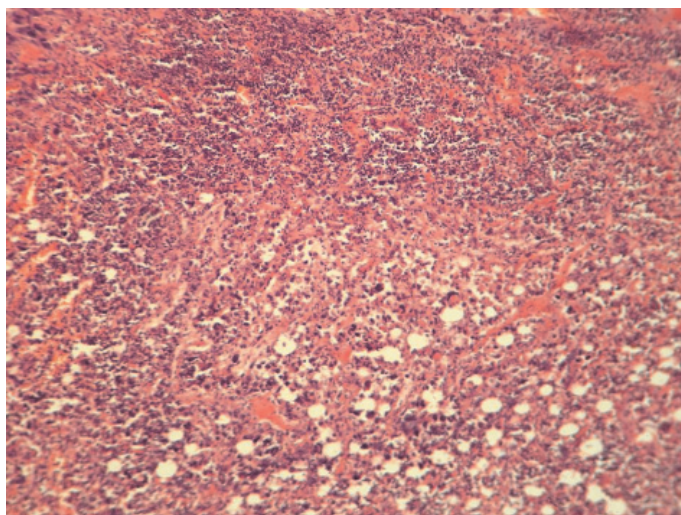


Рис. 2. Гистологическая картина ткани первичного опухолевого узла мышей II экспериментальной группы. Рыхлое расположение клеток, опухолевая ткань имеет ячеистое строение (гематоксилин и эозин; об. 10, ок. 10)

Патогистологическая картина ткани новообразований экспериментальных животных III группы (мексидол), была представлена рыхло расположенными, округлыми

опухолевыми клетками. При этом заметно снижался полиморфизм клеток карциномы (рис. 3). Встречались единичные гигантские клетки.

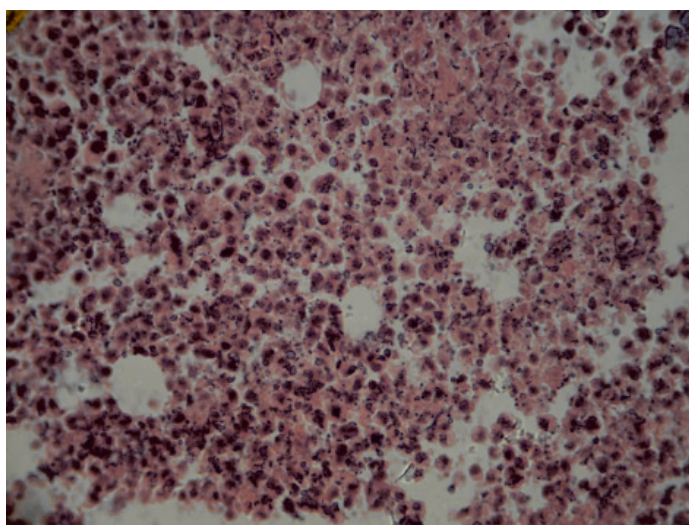


Рис. 3. Гистологическая картина ткани первичного опухолевого узла мышей III экспериментальной группы. Рыхло расположенные, округлые опухолевые клетки (гематоксилин и эозин; об. 40, ок. 10)

Стромальный компонент опухолевой ткани был представлен тонкими прослойками соединительной ткани с небольшим количеством сосудов микроциркуляторного русла. В ткани неоплазий выявлялись отдельные небольшие очаги некроза.

Заключение

У животных всех экспериментальных групп в месте имплантации суспензии клеток развивались опухолевые узлы карциномы Льюиса. При использовании антиоксидантной терапии отмечался менее выраженный полиморфизм опухолевых клеток, уменьшалось количество гигантских клеток и фигур митоза. Обращало на себя внимание рыхлое расположение клеток карциномы в первичном опухолевом узле, а также наличие мелкоочаговых некрозов.

Полученные экспериментальные данные подтверждают онкостатический эффект антиоксидантов (мексидол) и препаратов с антиоксидантным эффектом (мелатонин).

Список литературы

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2 т. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Наука, 2008. – Т.1. – 481 с., Т.2. – 434 с.
2. Веснущкин Г.М., Плотникова Н.А., Анисимов В.Н. Угнетающее влияние мелатонина на канцерогенез кожи, индуцируемый бенз(а)пиреном у мышей // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53. – № 1. – С. 60–65.
3. Деримедведь Л.В. Антиоксиданты в кардиологии: характеристика наиболее применяемых средств // Провизор. – 1998. – № 7. – С. 5–7.
4. Дерябина О.Н., Плотникова Н.А., Анисимов В.Н. Мелатонин и метформин угнетают канцерогенез кожи, индуцируемый бенз(а)пиреном у мышей // Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 56. – № 5. – С. 583–587.
5. Зорькина А.В., Скопин П.И. Влияние комбинации дистанционного гамма-облучения и антиоксидантного препарата на показатели эндогенной интоксикации в условиях экспериментального опухолевого роста // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 3 (33). – С. 56–59.
6. Маньчева Т.А., Демидов Д.В., Плотникова Н.А. и соавт. Мелатонин и метформин угнетают канцерогенез кожи и перекисное окисление липидов, индуцируемые бенз(а)пиреном у самок мышей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151. – № 3. – С. 339–342.
7. Пятаев Н.А., Скопин П.И., Минаева О.В., Щукин С.А., Коровина Е.Ю., Зыряева Н.Н. Особенности тканевого распределения и противоопухолевой активности доксорубина при введении в форме конъюгата с ДНК

у крыс с трансплантированной карциномой РС-1 // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – Т. 10. – № 2. – С. 55–61.

8. Сипров А.В. Оптимизация химиотерапии злокачественных новообразований некоторыми антиоксидантами – производными 3-оксипиридина (экспериментальное исследование): дис. ... д-ра мед наук. – Саранск, 2009.

References

1. Anisimov V.N. Molekuljarnye i fiziologicheskie mehanizmy starenija: V 2 t. 2-e izd., pererab. i dop. SPb.: Nauka, 2008. T.1. 481 p., T.2. 434 p.
2. Vesnushkin G.M., Plotnikova N.A., Anisimov V.N. Ugnetajushhee vlijanie mela-tonina na kancerogenez kozhi, induciруemyj benz(a)pirenom u myshej // Voprosy onko-logii. 2007. T. 53. no. 1. pp. 60–65.
3. Derimedved' L.V. Antioksidanty v kardiologii: harakteristika naibolee primenjaemyh sredstv // Provizor. 1998. no. 7. pp. 5–7.
4. Derjabina O.N., Plotnikova N.A., Anisimov V.N. Melatonin i metformin ugnetajut kancerogenez kozhi, induciруemyj benz(a)pirenom u myshej // Voprosy onkologii. 2010. T. 56. no. 5. pp. 583–587.
5. Zor'kina A.V., Skopin P.I. Vlijanie kombinacii distancionnogo gamma-oblucheniya i antioksidantnogo preparata na pokazateli jendogennoj intoksikacii v usloviyah jeksperimental'nogo opuholevogo rosta // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2009. no. 3 (33). pp. 56–59.
6. Man'cheva T.A., Demidov D.V., Plotnikova N.A. i soavt. Melatonin i metformin ugnetajut kancerogenez kozhi i perekisnoe okislenie lipidov, induciруemye benz(a)pirenom u samok myshej // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2011. T. 151. no. 3. pp. 339–342.
7. Pjataev N.A., Skopin P.I., Minaeva O.V., Shhukin S.A., Korovina E.Ju., Zyrjaeva N.N. Osobennosti tkanevogo raspredelenija i protivopuholevoj aktivnosti doksorubicina pri vvedenii v forme konjugata s DNK u kryс s transplantirovannoj karcinomoj RS-1 // Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal. 2011. T. 10. no. 2. pp. 55–61.
8. Siprov A.V. Optimizacija himioterapii zlokachestvennyh novoobrazovanij nekotorymi antioksidantami proizvodnymi 3-oksipiridina (jeksperimental'noe issledovanie): dis. ... d-ra med nauk. Saransk, 2009.

Рецензенты:

Мозеров С.А., д.м.н., зав. кафедрой морфологии медицинского факультета, Обнинский институт атомной энергетики НИЯУ МИФИ Минобрнауки России, г. Обнинск;

Сабиров А.Х., д.м.н., профессор кафедры онкологии с курсами лучевой диагностики и лучевой терапии, Тюменская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Тюмень.

Работа поступила в редакцию 18.09.2014.