

## ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ИНДУЦИРОВАННОГО ОПУХОЛЕВОГО РОСТА ПРИ КОРРЕКЦИИ АНТИОКСИДАНТАМИ

С.В. Харитонов, Н.А. Плотникова, С.П. Кемайкин

*Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, г. Саранск*

В настоящее время вопросы исследования закономерностей канцерогенеза и фармакологической коррекции развития злокачественных новообразований относятся к числу наиболее актуальных [1, 2]. Одной из самых современных и научно обоснованных теорий канцерогенеза является свободнорадикальная теория.

В организме существует многокомпонентная система естественных антиоксидантов, предотвращающая свободнорадикальные процессы и защищающая его от продуктов метаболизма в побочных реакциях. Однако собственная антиоксидантная система организма часто бывает не в состоянии инактивировать все образующиеся свободные радикалы, что является одним из факторов риска развития опухолевой трансформации [3].

Решить данную проблему позволяет использование антиоксидантов экзогенного происхождения. Большое внимание в последнее время отводится производным 3-оксипиридина (мексидол, эмоксипин, проксипин). В основе их антиоксидантного действия лежит способность ингибировать стадию инициации свободной радикальной реакции, тем самым снижая возможность неоплазии [4].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение динамики изменений морфологических и биохимических критериев онкопротекторного действия антиоксидантов в условиях экспериментального канцерогенеза.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальный канцерогенез был моделирован на 200 нелинейных белых мышах путем однократного внутрибрюшинного введения уретана в дозе 1 г/кг. Исследуемые антиоксиданты вводились внутримышечно ежедневно в течение 4 месяцев со дня введения уретана. Дозы изучаемых антиоксидантов определены по принципу изозффективности. Эксперимент состоял из 5 серий: первая серия представлена интактными мышами, во второй серии (контрольной) проводили моделирование опухолей легких. В третьей, четвертой и пятой сериях изучали влияние  $\alpha$ -токоферола в дозе 25 мг/кг, 50 мг/кг, влияние эмоксипина в дозе 5 мг/кг, 0,5 мг/кг и 0,05 мг/кг, и мексидола в дозе 10 мг/кг, 1 мг/кг и 0,1 мг/кг на ини-

цированный уретаном процесс канцерогенеза. Динамику биохимических показателей в периферической крови: эритроцитах и плазме определяли по выявлению уровня МДА, Fe-МДА и активности каталазы. Гистологическое исследование проводилось по стандартной методике (окраска гематоксилином и эозином).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По сравнению с интактными в группе контрольных животных отмечается достоверное увеличение содержания МДА с  $1,44 \pm 0,02$  мкмоль/л до  $4,7 \pm 0,02$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) в плазме крови и с  $12,82 \pm 0,17$  мкмоль/л до  $18,3 \pm 0,12$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) в эритроцитах. При коррекции канцерогенного эффекта уретана  $\alpha$ -токоферолом, эмоксипином и мексидолом в разных дозах наблюдалась достоверная зависимость снижения уровня МДА в плазме от дозы применяемого антиоксиданта. Отмечалось также повышение показателей уровня содержания Fe-МДА при снижении доз применяемых препаратов (рис. 1).

Изучение уровня каталазы в плазме крови при антиоксидантной коррекции выявило наиболее выраженное снижение показателей на фоне использования мексидола в дозе 0,1 мг/кг –  $0,57 \pm 0,23$  мккат/л ( $p < 0,05$ ) [в контроле –  $0,9 \pm 0,02$  мккат/л ( $p > 0,05$ )].

Достоверное снижение уровня каталазы в эритроцитах также отмечено при использовании меньших доз мексидола (0,1 мг/кг) и эмоксипина (0,05 мг/кг) –  $3,3 \pm 0,41$  мккат/л ( $p > 0,05$ ) и  $4,03 \pm 0,08$  мккат/л соответственно ( $p > 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой (рис. 2).

На фоне введения уретана у мышей контрольной группы возникали множественные мультицентричные аденомы легкого. Среднее количество аденом в тотальном препарате у одного животного составило  $22,0 \pm 3,2$ .

При использовании антиоксидантов выявлено снижение среднего числа новообразований во всех сериях по сравнению с контролем. Максимальный антиканцерогенный эффект обнаружен при применении антиоксидантов в малых дозах. При введении эмоксипина в дозе 0,5 мг/кг и мексидола в дозе 0,1 мг/кг среднее число аденом у одного животного статистически значимо снизилось до  $8,8 \pm 1,145$  (на 58,7 % по отношению к контролю) и до  $8,7 \pm 1,57$  (на 60,4 % по отноше-

нию к контролю) соответственно. Динамика изменений представлена на рис. 3.

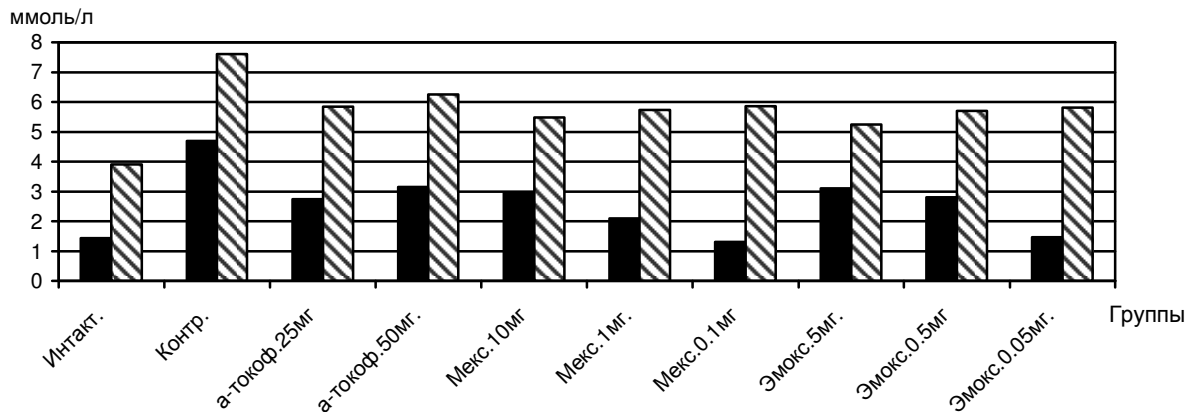


Рис. 1. Показатели динамики МДА и Fe-MDA плазмы в эксперименте: по оси абсцисс – группы экспериментальных животных; по оси ординат – уровень МДА и Fe-MDA в плазме в моль/л; ■ – МДА (плазма); ▨ – Fe-MDA (плазма)

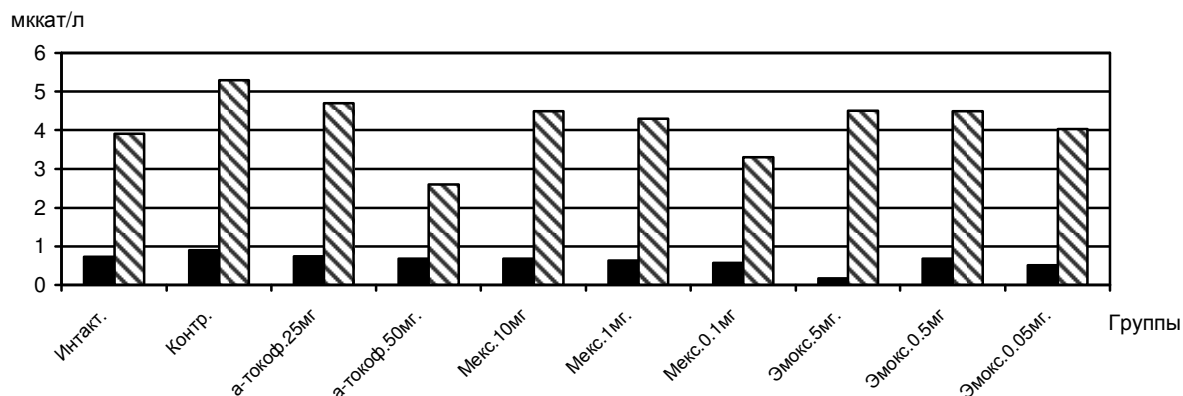


Рис. 2. Показатели изменения уровня каталазы в плазме и эритроцитах: по оси абсцисс – группы экспериментальных животных; по оси ординат – уровень каталазы в плазме и эритроцитах мккат/л; ■ – Каталаза (плазма); ▨ – Каталаза (эритроциты)

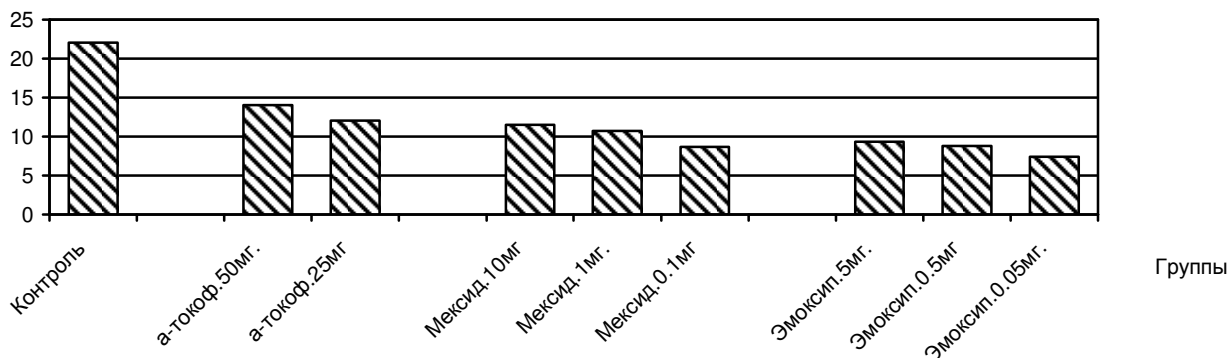


Рис. 3. Среднее количество опухолевых узлов в ткани легкого в эксперименте: по оси абсцисс – группы экспериментальных животных; по оси ординат – среднее количество опухолевых узлов

Аденомы представляли собой мелкие (до 1 мм в диаметре), серые полупрозрачные узелки, четко ограниченные от окружающей легочной ткани, окруженные кольцом спавшихся альвеол (рис. 4). Опухолевая ткань состояла из однородных тесно прилегающих друг к другу клеток со светлой протоплазмой и круглым ядром. Опухолевые узлы были представлены различными гистологиче-

скими вариантами аденом.

Встречались аденомы тубулярного строения. В этих случаях клетки приобретали призматическую форму и формировали цилиндрические ходы. Подобная железистая дифференцировка наблюдалась преимущественно в центральной части новообразования, на периферии ткань

(13)

опухоли была более однородной, образовывала нечеткие ячеистые структуры (рис. 5).

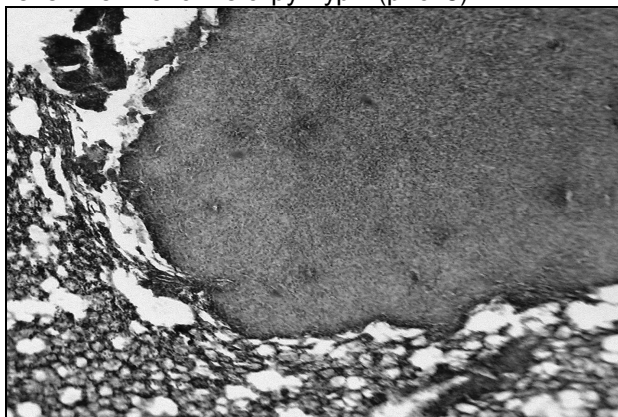


Рис. 4. Аденома ткани легкого мыши (контроль). Новообразования довольно четко ограничены от окружающей легочной ткани, окружены кольцом спавшихся альвеол. Окр. Гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 120$

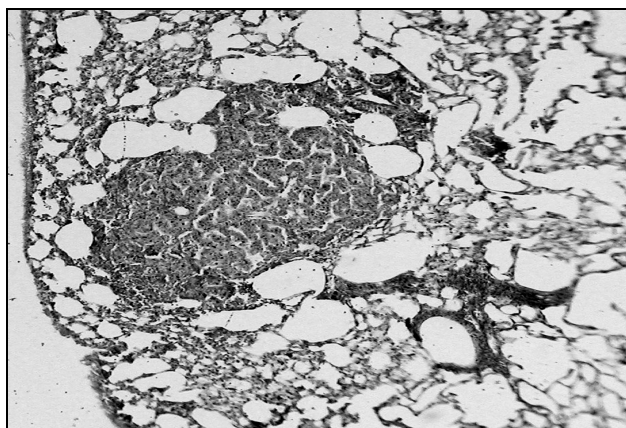


Рис. 5. Аденома ткани легкого мыши (контроль). Аденома тубулярного строения с очагами железистой дифференцировки. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 120$

В отдельных узлах наблюдалось образование кистозных полостей и папиллярных выростов, состоящих из однородных опухолевых клеток цилиндрической формы с овальными ядрами. Соединительная ткань формировала тонкие пучки в тяжах эпителия. Таким образом, отдельные опухолевые узлы имели папиллярно-аденоматозное строение (рис. 6).

При гистологическом исследовании ткани легкого на фоне коррекции  $\alpha$ -токоферолом в дозе 50 мг/кг выявлялось уменьшение размеров аденом. Микроскопически опухолевые узлы имели четкие границы, были представлены компактно расположенными мноморфными опухолевыми клетками. Отдельные новообразования имели строение трабекулярной аденомы, опухолевые клетки формировали тяжи, разделенные тонкими прослойками соединительной ткани (рис. 7).

На фоне введения  $\alpha$ -токоферола в дозе 25 мг/кг достоверно снижалось количество опухоле-

вых узлов в ткани легкого. Гистологически узлы имели нечеткие контуры. Опухолевые клетки в узлах располагались рыхло.

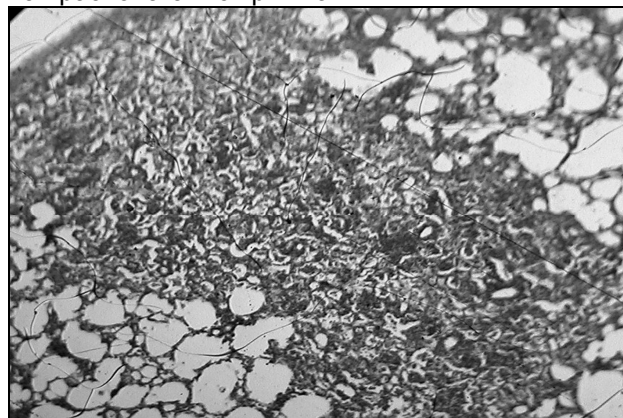


Рис. 6. Аденома ткани легкого мыши (контроль). Аденома папиллярно-аденоматозного строения. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 120$

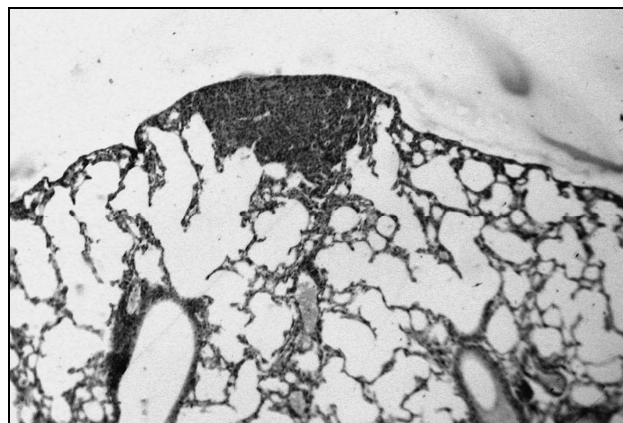


Рис. 7. Аденома ткани легкого мыши (коррекция  $\alpha$ -токоферолом в дозе 25 мг/кг). Субплеврально расположенный узел с четкими границами. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 90$

При применении эмоксипина в дозе 5 мг/кг происходило статистически значимое снижение среднего числа аденом легких –  $9,3 \pm 1,3$  (на 56,4 % по сравнению с контролем). При микроскопическом исследовании опухолевые узлы округло-овальной формы, имели четкие границы, состояли из компактно расположенных опухолевых клеток. В отдельных аденомах клетки были организованы в виде тяжей, между которыми обнаруживались тонкие прослойки соединительной ткани (рис. 8).

При введении эмоксипина в дозе 0,5 мг/кг и 0,05 мг/кг среднее число аденом у одного животного составило  $8,8 \pm 1,145$  и  $7,364 \pm 1,173$  соответственно (на 58,7 % и 65,5 % по сравнению с контрольной серией). При микроскопическом исследовании узлы новообразований заметно уменьшались в размерах, располагались преимущественно субплеврально. Границы опухоле-

вых узлов становились менее четкими. Опухолевые клетки в узлах располагались рыхло, теряли контакты между собой, нарушалась трабекулярная структура новообразования.

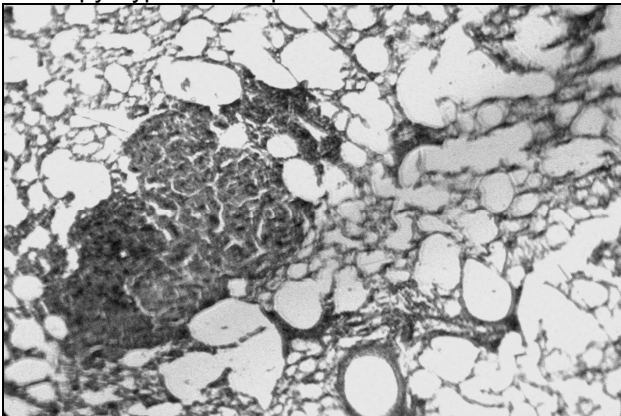


Рис. 8. Аденома ткани легкого мыши (коррекция эмоксипином в дозе 5,0 мг/кг). Аденома, представленная тяжами опухолевых клеток, разделенными прослойками соединительной ткани. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 120$

У животных, которым вводили мексидол в дозе 10 мг/кг происходило достоверное снижение среднего числа аденом легких, которое составило  $11,5 \pm 2,75$  (на 47,7 % меньше по сравнению с контролем). Гистологическая картина идентична контролю.

При применении мексидола в дозе 1,0 мг/кг и 0,1 мг/кг среднее число аденом у одного животного составило  $10,68 \pm 1,425$  и  $8,7 \pm 1,57$  соответственно (т. е. на 51,4 % и на 60,4 % меньше по сравнению с контрольной серией). При микроскопическом исследовании аденомы имели нечеткие контуры, уменьшались в размерах, терялась однородность структуры на периферии аденом, а в центральной части появлялись кистозные полости. В узлах исчезало трабекулярное строение ткани, клетки располагались хаотично. Строма новообразований была представлена молодой соединительной тканью (рис. 9).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при анализе динамики биохимических и морфологических показателей опухолевого роста в условиях экспериментального

канцерогенеза достоверно подтверждается онко-

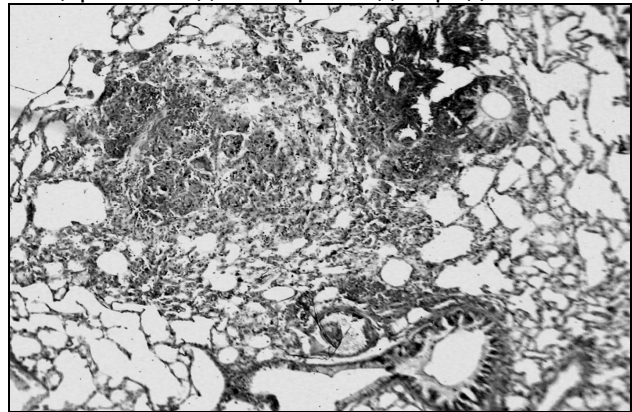


Рис. 9. Аденома ткани легкого мыши (коррекция мексидолом в дозе 0,1 мг/кг). Субплеврально расположенный узел с нечеткими границами, с интенсивным вращением соединительной ткани. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 120$

протекторный эффект изучаемых антиоксидантов. На фоне применения антиоксидантов отмечалась положительная динамика изменений биохимических критериев ПОЛ. Доказано, что динамика изменений морфологических критериев указывает на корреляцию терапевтического эффекта от дозы применяемого антиоксиданта. Оптимальный эффект наблюдается при использовании малых доз (мексидол 0,1 мг/кг, эмоксипин 0,05 мг/кг). Изучение антиоксидантов с целью лечения онкологических заболеваний и профилактики побочных эффектов химиотерапии злокачественных опухолей является перспективным направлением для дальнейших исследований.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н. // Усп. геронтол. – 2002. – Т. 10. – С. 99–125.
2. Анисимов В.Н., Арутюнян А.В., Опарина Т.И. и др. // Рос. физиол. журн. им. Сеченова. – 1999. – Т. 84. – С. 502–507.
3. Гурцевич В.Э. Канцерогенез / Под ред. Д.Г. Заридзе. – М. – 2000. – С. 193–204.
4. Konukoglı D., İynem H., Ziyilan E. // Farmocol. Res. – 1999. – Vol. 39. – P. 247–251.

*Kharitonov S.V., Plotnikova N.A., Kemajkin S.P.* The dynamics of changes of morphological and biochemical criteria in due to correction of tumor growth by antioxidants // Vestnik of Volgograd State Medical University. – 2005. – № 1. – P. 12–15.

The analysis of the dynamics of biochemical and morphological changes in a tumor growth in the conditions of the experimental cancerogenesis has confirmed the oncoprotective effect of the antioxidants applied. The positive dynamics of changes in biochemical criteria has been marked when antioxidants were administered. The dynamics of the morphological criterion changes has been proved reveal the correlation between the therapeutic effect and the dose of administered antioxidants. The optimal effect is observed when small doses are used (mexidol 0.1 mg/kg, emoxipin 0.05 mg/kg). Research into antioxidants for the purpose of treating oncological diseases and prevention of collateral oncological effects of malignant tumour chemical therapy may be very promising for further investigation.