

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-091:591.4:599.323.4

DOI 10.21685/2072-3032-2018-1-1

*И. В. Карьгина, В. Ю. Медвежонков,
Н. А. Плотникова, О. Н. Дерябина, Н. В. Чауркина*

ДИНАМИКА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНЯХ ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ У КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЕПАТОМЫ ЗАЙДЕЛА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ДОКСОРУБИЦИНА И НАНОДОКСОРУБИЦИНА

Аннотация.

Актуальность и цели. Представлены результаты исследования процессов морфогенеза опухолевого роста в условиях экспериментальной гепатомы Зайдела. Авторами установлено, что в условиях экспериментальной гепатомы в ткани паренхиматозных органов развиваются реактивные патоморфологические изменения. Выявлено, что при коррекции доксорубицином в тканях исследуемых органов как проявление интоксикации выявлялись очаги деструкции паренхиматозных элементов с развитием реактивного перифокального воспаления. При исследовании патоморфологической картины ткани изучаемых органов под воздействием нанодоксорубицина выявлена положительная патоморфологическая динамика. Цель работы – исследование динамики процессов морфогенеза опухолевого роста в условиях экспериментальной гепатомы Зайдела у крыс на фоне применения доксорубицина и нанодоксорубицина.

Материалы и методы. Эксперимент проводился на 120 нелинейных крысах обоего пола массой 170–200 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Все крысы были разделены на три группы: первая группа – 40 животных – контрольная группа; вторая и третья – опытные – 40 животных в каждой группе. Крысам всех групп был перевит штамм гепатомы Зайдела под кожу передней брюшной стенки (0,5 мл нативной асцитической жидкости, которая была получена от животного-опухоленосителя на 5-е сут после перевивки).

Результаты. В группе контроля в части отдельных кардиомиоцитов развивалась паренхиматозная белковая зернистая дистрофия. В ткани печени выявляется периваскулярная воспалительная лимфомакрофагальная инфильтрация. В легочной ткани отмечается неравномерное кровенаполнение сосудов. Под действием доксорубицина микроскопически выявлялась положительная динамика. В части кардиомиоцитов обнаруживались процессы фрагментации и деструкции с формированием реактивной воспалительной перифокальной инфильтрации. В ткани печени выявлена жировая дистрофия по типу пылевидного мелко- и крупнокапельного ожирения. При введении нанодоксорубицина кардиомиоциты четко контурированы. В исследуемой ткани печени явления жировой дистрофии приобретали локальный характер по типу пылевидного

и мелкокапельного ожирения. В исследуемой ткани легких явления альвеолярного отека приобретали очаговый локальный характер.

Выводы. 1. В условиях экспериментальной гепатомы Зайдела в ткани паренхиматозных органов развиваются реактивные патоморфологические процессы по типу паренхиматозной белковой и жировой дистрофии в миокарде, печени и почках; крупноочаговой гнойно-фибринозной пневмонии в легочной ткани. 2. При коррекции доксорубицином в ткани исследуемых органов как проявление интоксикации выявлялись очаги деструкции и фрагментации паренхиматозных элементов с формированием реактивной перифокальной воспалительной инфильтрации. Характерным было развитие жировой дистрофии с очагами некробиоза гепатоцитов. 3. При исследовании патоморфологической картины ткани изучаемых органов под воздействием нанодоксорубицина выявлена положительная динамика. Процессы паренхиматозной белковой дистрофии приобретали мелкоочаговый характер. В ткани печени отчетливо сохранялось балочное строение, явления жировой дистрофии носили местный локальный характер по типу пылевидного и мелкокапельного ожирения. В легочной ткани выявлялись локальные очаги альвеолярного отека.

Ключевые слова: гепатома Зайдела, доксорубицин, нанодоксорубицин.

*I. V. Kar'gina, V. Yu. Medvezhonkov,
N. A. Plotnikova, O. N. Deryabina, N. V. Chairkina*

**DYNAMICS OF PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES
IN RATS' TISSUES OF PARENCHYMATOUS ORGANS
IN THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL ZAIDEL
HEPATOMA AGAINST THE BACKGROUND
OF DOXORUBICINE AND NANODOXORUBICINE**

Abstract.

Background. The results of the research of tumor growth morphogenesis processes under the conditions of experimental Zaidel hepatoma are submitted. The authors established that reactive pathomorphological changes are progressing in the tissue of parenchymatous organs under experimental Zaidel hepatoma. When doxorubicin was corrected in the tissues of researching organs, focus of parenchymal elements destruction with the growth of reactive perifocal inflammation were revealed as manifestation of intoxication. Studying the pathomorphological picture of the researching organs' tissues, the positive pathomorphological dynamics against the background of nanodoxorubicin was revealed. The research goal is to study the dynamics of tumor growth morphogenesis in the conditions of experimental Zaidel hepatoma.

Materials and methods. The experiment was performed on 120 nonlinear rats of both sexes weighing 170–200 g. They were kept in the standart animal quarters. All rats were divided into three groups: the first one – 40 rats – is a control set, the second and the third groups are experimental ones (both groups include 40 rats). All the rats got a Zajdel hepatoma stock under the skin of the anterior abdominal wall (0,5 ml of the native ascites fluid which was obtained from the tumor-bearing animal on the 5th day after transplantation).

Results. The parenchymatouse protein albuminous degeneration has progressed in some cardiac muscle cells in the control set. Perivascular phlogotic lymphomacrophagal infiltration has been diagnosticated in the liver tissue. The irregular blood filling of the vessels has been registered in the lung tissue. Positive dynamics has been microscopically revealed against the background of doxorubicin. The

fragmentation processes and destruction resulting in the reactive inflammatory perifocal infiltration have been detected in some cardiac muscle cells. Fatty degeneration in the form of dust micro- and macrovesicular adiposis has been detected in the liver tissue. By nanodoxorubicine infiltration cardiac cells are clearly contoured. Fatty degeneration in the experimental liver tissue got local character in the form of dust and microvesicular adiposis. Alveolar pulmonary edema in the experimental lung tissue took local habit.

Conclusions. 1. Reactive pathomorphological processes under conditions of experimental Zaidel hepatoma develop in the tissue of parenchymatous organs according to the type of parenchymatous protein and fatty dystrophy in the myocardium, liver and kidneys; large-focal purulent-fibrinous pneumonia in the lung tissue 2. Foci of destruction and fragmentation of the parenchymal elements with the formation of reactive perifocal inflammatory infiltration were detected as a manifestation of intoxication when doxorubicin was corrected in the tissues of the organs under the research. The development of fatty degeneration with the loci of hepatocytes necrobiosis was definitive. 3. Researching the pathomorphological picture of the experimental organs tissues caused by nanodoxorubicine, the pathomorphological improvement was detected. The processes of parenchymal albuminous degeneration took fine-local habit. The joint constitution has been clearly kept in the liver tissue. The fatty degeneration had local habit in the form of dust and microvesicular adiposis. The local foci of alveolar pulmonary edema have been detected in the lung tissue.

Key words: Zaidel hepatoma, doxorubicine, nanodoxorubicine

Введение

В настоящее время проблемы этиологии, морфогенеза и патогистологических особенностей опухолевого роста являются актуальными в медицине [1–4]. Известно, что онкоморфология как наука не может развиваться без проведения экспериментальных исследований на многочисленных моделях. Полученные результаты при моделировании того или иного вида опухоли можно использовать в клинической практике с дальнейшей соответствующей корректировкой. В настоящее время имеется большой ассортимент химиотерапевтических препаратов, которые обладают видоспецифичностью к определенным опухолям [1]. Нередко требуется введение высоких доз медикаментозного препарата для получения терапевтического эффекта и создания высокой концентрации лекарственного вещества, что сопровождается развитием системной токсичности. Известно, что для преодоления токсичности используются системы доставки лекарственного вещества, что может улучшить фармакологические свойства химиотерапевтических препаратов в результате изменения их биораспределения и фармакокинетических характеристик [2]. К системам доставки относят липосомы, полимерные наночастицы, мицеллы, дендримеры. На сегодняшний момент в клинике успешно применяют мицеллярные и липосомальные лекарственные препараты [3].

Цель работы – исследование динамики процессов морфогенеза опухолевого роста в условиях экспериментальной гепатомы Зайдела у крыс на фоне применения доксорубина и нанодоксорубина.

Материал и методы исследования

Эксперимент проводился на 120 нелинейных крысах обоего пола массой 170–200 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Все

крысы были разделены на три группы: первая – 40 животных – контрольная группа; вторая и третья – опытные – 40 животных в каждой группе. Крысам всех групп был перевит штамм гепатомы Зайдела под кожу передней брюшной стенки (0,5 мл нативной асцитической жидкости, которая была получена от животного-опухоленосителя на 5-е сут после перевивки).

Техника перевивки опухоли. В стерильный шприц для инъекций производился набор опухолевого гомогената (штамм гепатомы Зайдела) в объеме 0,5 мл. Фиксация животного: в области затылка кожную складку захватывали корнцангом, плотно прижимая голову животного к поверхности стола. Фиксировали задние лапки и хвост крысы и, приподняв ее над поверхностью стола вертикально, держали в таком положении, чтобы голова слегка оттягивалась, а туловище прилегало к рукоятке корнцанга. Производилась обработка кожи передней брюшной стенки 70 % спиртом. Инъекция опухолевых клеток осуществлялась подкожно путем формирования кожной складки в области живота. Место пункции после удаления иглы обрабатывалось 1 % бриллиантовым зеленым. На 3-и сут в брюшную полость вводились следующие препараты: первой группе – 0,9 % Sol. NaCl – 0,5 мл; второй группе – доксорубицин в дозе 2 мг; третьей группе – нанодоксорубицин в дозе 1,5 мг. Все экспериментальные животные и крысы, умершие или выведенные из эксперимента после окончания срока, подвергались аутопсии, подробному макроскопическому и микроскопическому исследованию. На аутопсии исследовались внутренние органы: легкие, сердце, почки, печень, кишка, сальник. Исследуемые органы были извлечены и зафиксированы в 10 % нейтральном формалине. После обычной гистологической обработки кусочки ткани были залиты в парафин. Тонкие (5–7 мкм) гистологические срезы были окрашены гематоксилином и эозином и исследованы микроскопически.

Результаты исследования и их обсуждение. В группе контроля были получены следующие результаты. При микроскопическом исследовании ткани сердца кардиомиоциты четко контурированы – с гомогенного вида цитоплазмой розового цвета и палочковидными темно-синего цвета ядрами. В части отдельных кардиомиоцитов выявлялись зернистые внутриклеточные включения, а также увеличение клеток в размерах (рис. 1).

В ткани печени сохраняется балочное строение, в отдельных участках определяется гипертрофия гепатоцитов. Отчетливо выявляется периваскулярная воспалительная лимфомакрофагальная инфильтрация, полнокровие центральных вен, клеточная инфильтрация портальных трактов (рис. 2).

Исследуемая легочная ткань на большей площади безвоздушная на фоне альвеолярного отека, просветы отдельных альвеол заполнены гнойно-фибринозным экссудатом. Отмечается также неравномерное кровенаполнение сосудов и преобладание венозного полнокровия сосудов микроциркуляторного русла с наличием явлений эритростаза. Характерно утолщение и разрыхление межальвеолярных перегородок с наличием умеренной лейкоцитарной инфильтрации (пневмония) (рис. 3).

В ткани сальника обнаруживаются атипичные, полиморфные, неоднородные гиперхромные опухолевые клетки. Встречаются участки периваскулярной воспалительной макрофагальной инфильтрации, а также отдельные очаги некроза (рис. 4).

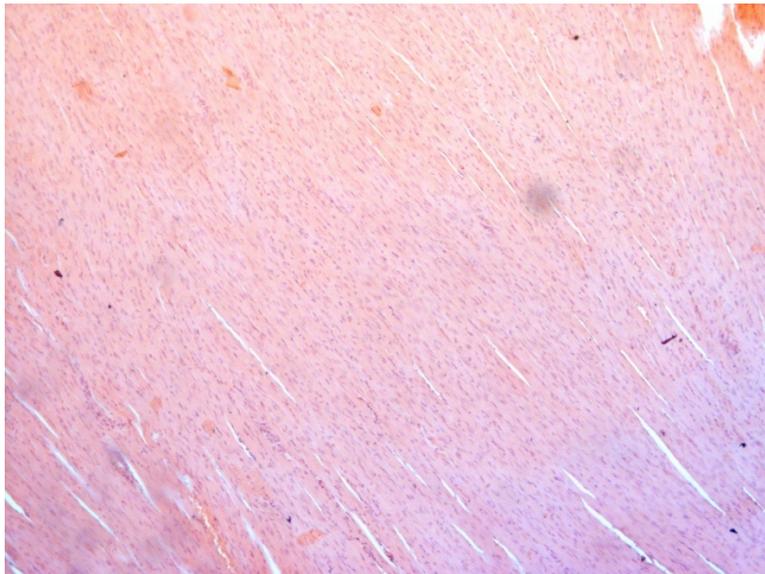


Рис. 1. Паренхиматозная белковая зернистая дистрофия кардиомиоцитов.
Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

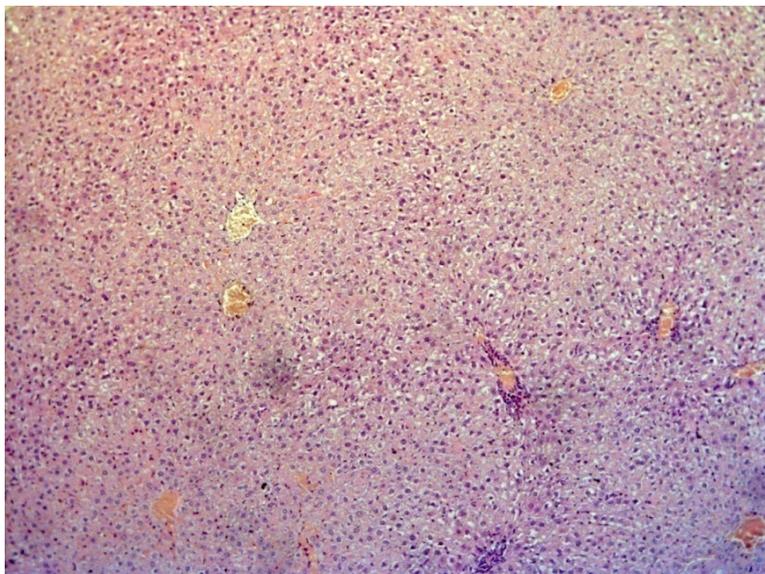


Рис. 2. Периваскулярная воспалительная лимфомакрофагальная инфильтрация
ткани печени. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

В исследуемой ткани почек выявляется паренхиматозная белковая зернистая дистрофия эпителия извитых канальцев, отчетливо выражено полнокровие сосудов различного калибра. Характерна очаговая периваскулярная и перитубулярная лимфо-макрофагальная инфильтрация (рис. 5).

Во второй опытной группе под влиянием доксорубина были получены следующие результаты.

В ткани миокарда сохраняются явления паренхиматозной белковой дистрофии. В части кардиомиоцитов обнаруживаются процессы фрагмента-

ции и деструкции с формированием реактивной воспалительной перифокальной инфильтрации и наличием очагов кровоизлияний в строме (рис. 6).

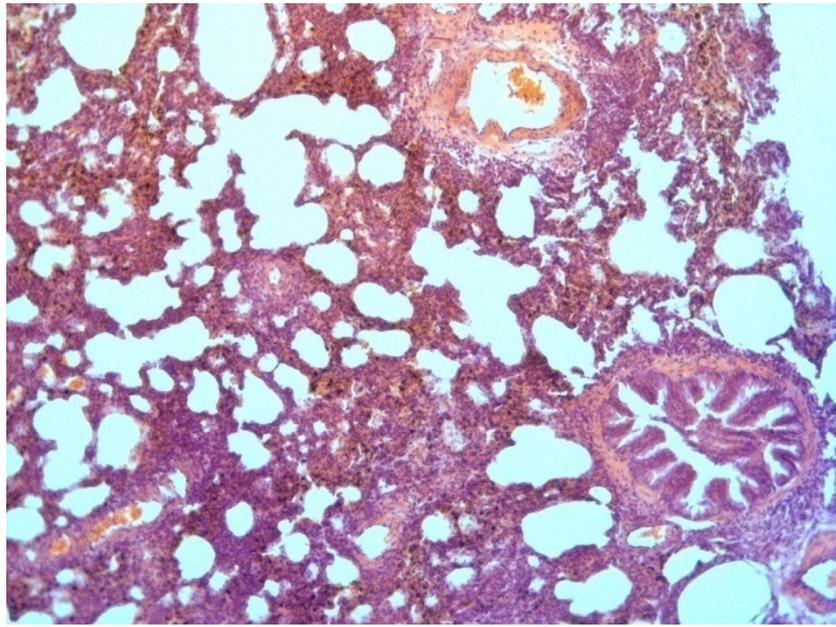


Рис. 3. Умеренная лейкоцитарная инфильтрация межальвеолярных перегородок.
Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

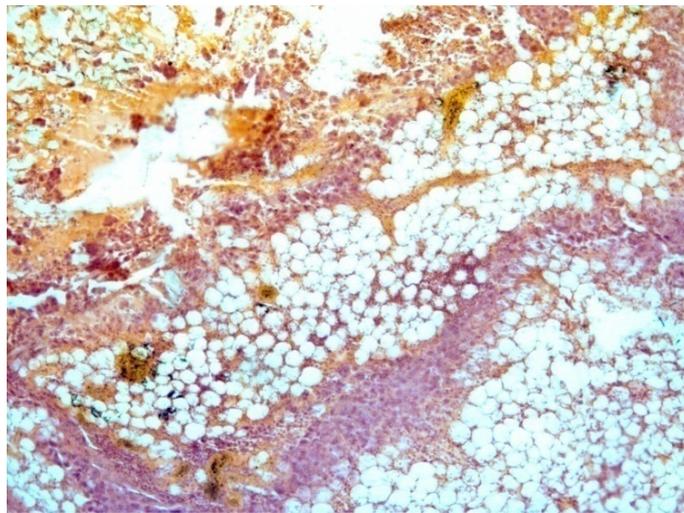


Рис. 4. Наличие атипичных, полиморфных опухолевых клеток.
Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

В ткани печени отмечается нарушение балочного строения, большая часть гепатоцитов гипертрофирована. На фоне коррекции доксорубицином, как проявление интоксикации, обнаружена картина жирового гепатоза по типу пылевидного, мелко- и крупнокапельного ожирения с очагами некробиоза (рис. 7), а также выраженное полнокровие.

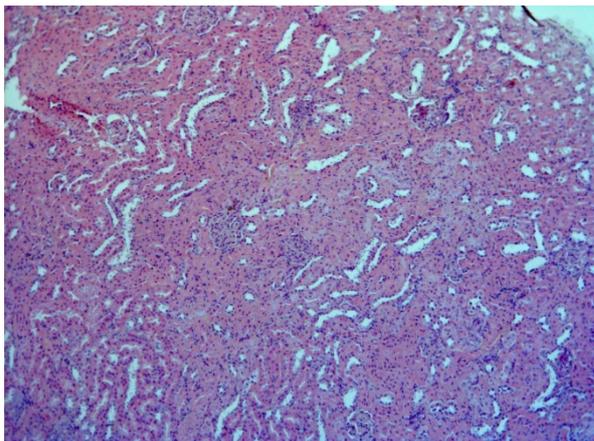


Рис. 5. Очаговая периваскулярная и перитубулярная лимфомакрофагальная инфильтрация ткани почек. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

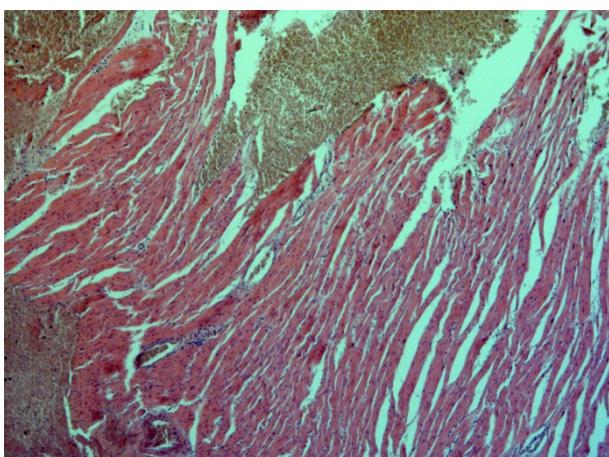


Рис. 6. Реактивная воспалительная перифокальная инфильтрация в строме миокарда. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

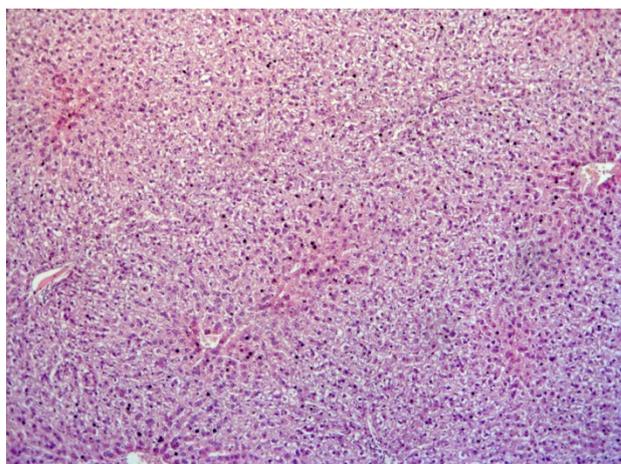


Рис. 7. Гипертрофия гепатоцитов. Полнокровие печеночной паренхимы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

При микроскопическом исследовании ткани почек явления зернистой дистрофии приобретают локальный характер. Значительная часть клубочков полнокровна, некоторые из них гиалинизированы. В строме выявляются очаги межуточного интерстициального воспаления в виде лимфо-макрофагальных инфильтратов, а также участки разрастания соединительной ткани (рис. 8).

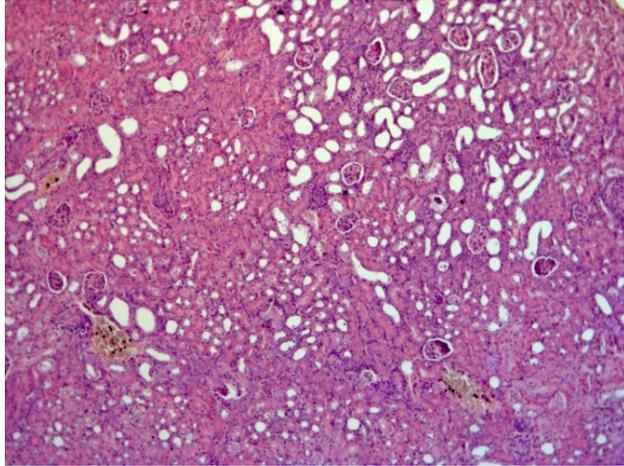


Рис. 8. Полнокровные клубочки, очаги межуточной лимфомакрофагальной инфильтрации. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

В легочной ткани обнаруживаются участки очаговой бронхопневмонии. Стенки части альвеол утолщены, значительно инфильтрированы лимфоцитами и макрофагами. Отмечается также полнокровие сосудов различного калибра (рис. 9).

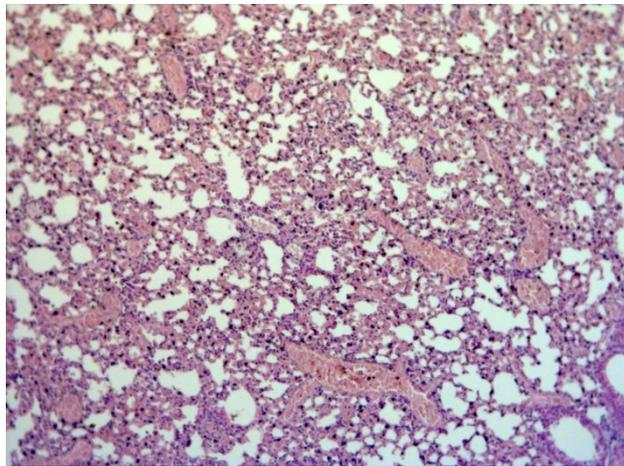


Рис. 9. Лимфомакрофагальная инфильтрация межальвеолярных перегородок. Полнокровие сосудов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

В третьей опытной группе под влиянием нанодоксорубина получили следующие результаты.

При микроскопическом исследовании сердца явления паренхиматозной зернистой дистрофии носят локальный мелкоочаговый характер. Кардиомиоциты четко контурированы, цитоплазма гомогенная, с наличием палочковидных базофильных ядер (рис. 10).

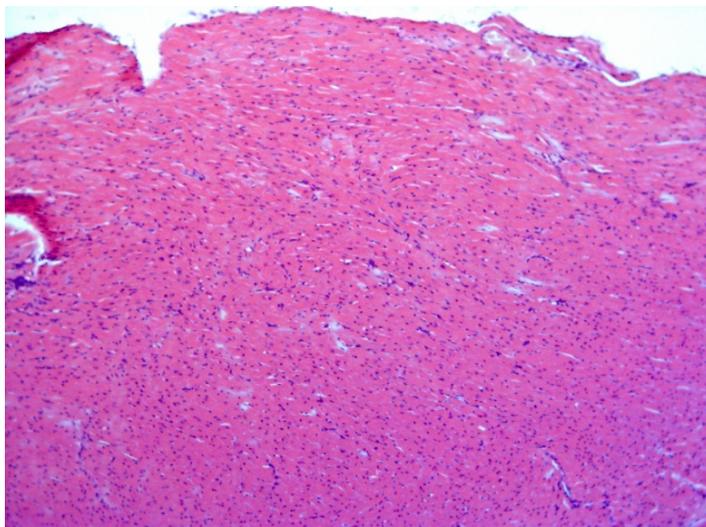


Рис. 10. Паренхиматозная зернистая дистрофия миокарда. Кардиомиоциты четко контурированы, цитоплазма гомогенная, с наличием палочковидных базофильных ядер. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

В исследуемой ткани печени явления жировой дистрофии носят местный локальный характер по типу пылевидного и мелкокапельного ожирения. Выявляется очаговая перипортальная и периваскулярная воспалительная лимфо-макрофагальная инфильтрация. Отмечается сохранение балочного строения печеночной паренхимы (рис. 11).

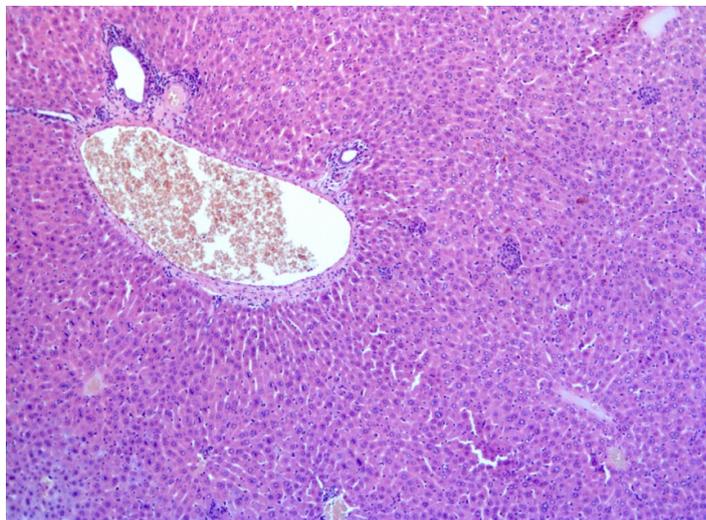


Рис. 11. Очаговая перипортальная и периваскулярная воспалительная лимфо-макрофагальная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Эпителий извитых и прямых канальцев почек в состоянии зернистой дистрофии, отдельные эпителиоциты десквамированы в просвет. Некоторая часть клубочков сохраняется. Полнокровие стромальных кровеносных сосудов носит очаговый характер (рис. 12).

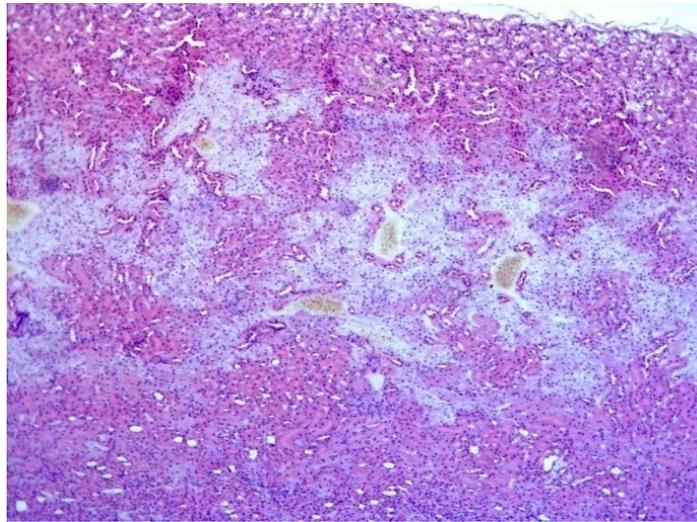


Рис. 12. Очаговый характер полнокровия стромальных кровеносных сосудов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

В исследуемой ткани легких явления альвеолярного отека приобретают очаговый характер. В отдельных участках выявляется лимфо-макрофагальная инфильтрация межальвеолярных перегородок. Встречаются единичные участки полнокровия, преимущественно сосудов микроциркуляторного русла (рис. 13).

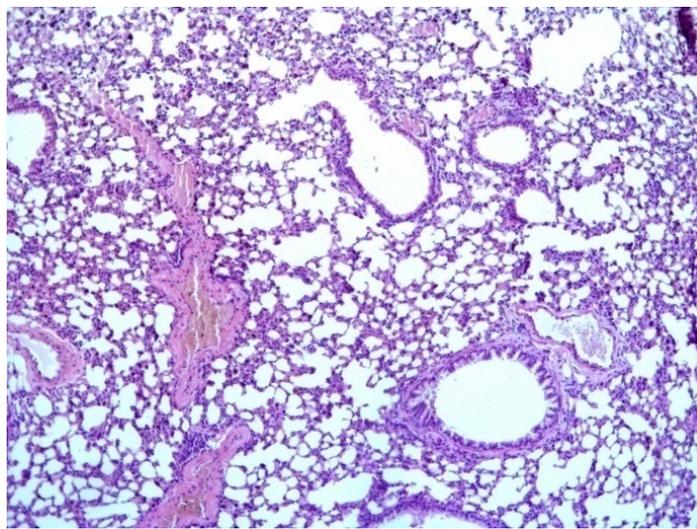


Рис. 13. Локальная лимфо-макрофагальная инфильтрация межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Обсуждение результатов

В исходе проведенных трех серий экспериментов микроскопически исследовались следующие органы: сердце, легкие, печень, почки.

В группе контроля в части отдельных кардиомиоцитов развивалась паренхиматозная белковая зернистая дистрофия, что сопровождалось увеличением клеток в размерах. В ткани печени выявлялась периваскулярная воспалительная лимфомакрофагальная инфильтрация, полнокровие центральных вен, клеточная инфильтрация портальных трактов. В легочной ткани отмечается неравномерное кровенаполнение сосудов с преобладанием венозного полнокровия сосудов микроциркуляторного русла, развитие крупноочаговой пневмонии фибринозно-гнойного характера.

Под действием доксорубина микроскопически выявлялась положительная динамика. В части кардиомиоцитов обнаруживались процессы фрагментации и деструкции с формированием реактивной воспалительной перифокальной инфильтрации, а также очаги кровоизлияния в строме. В ткани печени выявлена жировая дистрофия по типу пылевидного мелко- и крупнокапельного ожирения с очагами некробиоза. В почках значительная часть клубочков полнокровна, некоторые из них гиалинизированы. В легочной ткани обнаруживаются участки очаговой серозной пневмонии и явления альвеолярного отека.

При введении нанодоксорубина кардиомиоциты четко контурированы, цитоплазма гомогенная, с наличием палочковидных ядер темно-синего цвета. В исследуемой ткани печени явления жировой дистрофии приобретали локальный характер по типу пылевидного и мелкокапельного ожирения. Эпителий извитых и прямых канальцев почек в состоянии зернистой дистрофии, отдельные эпителиоциты десквамированы в просвет. В исследуемой ткани легких явления альвеолярного отека приобретали очаговый локальный характер.

Заключение

В условиях экспериментальной гепатомы Зайдела в ткани паренхиматозных органов развиваются реактивные патоморфологические процессы по типу паренхиматозной белковой и жировой дистрофии в миокарде, печени и почках; крупноочаговой гнойно-фибринозной пневмонии в легочной ткани.

При коррекции доксорубином в ткани исследуемых органов как проявление интоксикации выявлялись очаги деструкции и фрагментации паренхиматозных элементов с формированием реактивной перифокальной воспалительной инфильтрации. Характерным было развитие жировой дистрофии с очагами некробиоза гепатоцитов.

При исследовании патоморфологической картины ткани изучаемых органов под воздействием нанодоксорубина выявлена положительная динамика. Процессы паренхиматозной белковой дистрофии приобретали мелкоочаговый характер. В ткани печени отчетливо сохранялось балочное строение, явления жировой дистрофии носили местный локальный характер по типу пылевидного и мелкокапельного ожирения. В легочной ткани выявлялись локальные очаги альвеолярного отека.

Библиографический список

1. **Алексеев, К. В.** Наноразмерные системы доставки лекарственных веществ / К. В. Алексеев, Р. Н. Аляутдин, Е. В. Блынская, Б. Т. Квинх // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – № 16 (2). – С. 17–20.
2. **Нанобиология и наномедицина** / Н. В. Медведева, О. М. Ипатова, Ю. Д. Иванов, А. И. Дрожжин, А. И. Арчаков // Биомедицинская химия. – 2006. – Т. 52, № 6. – С. 529–546.
3. **Сельчук, В. Ю.** Опухолевые серозиты: плевриты, асциты, перикардиты / В. Ю. Сельчука, М. Б. Бычков, М. В. Киселевский. – М. : Практическая медицина, 2011.
4. **Пальцев, М. А.** Нанотехнологии в медицине и фармации / М. А. Пальцев // Ремедиум. – 2008. – № 9. – С. 6–11.

References

1. Alekseev K. V., Alyautdin R. N., Blynskaya E. V., Kvinkh B. T. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Bulletin of the new medical technologies]. 2009, no. 16 (2), pp. 17–20.
2. Medvedeva N. V., Ipatova O. M., Ivanov Yu. D., Drozhzhin A. I., Archakov A. I. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical chemistry]. 2006, vol. 52, no. 6, pp. 529–546.
3. Sel'chuk V. Yu., Bychkov M. B., Kiselevskiy M. V. *Opukholevyye serozity: plevrity, astsity, perikardity* [Tumor serosites: pleuritic, ascites, pericarditis]. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2011.
4. Pal'tsev M. A. *Remedium*. 2008, no. 9, pp. 6–11.

Каргина Ирина Викторовна

аспирант, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, 68)

E-mail: ir.cargina2014@yandex.ru

Kar'gina Irina Viktorovna

Postgraduate student, National Research Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Медвежонков Вячеслав Юрьевич

аспирант, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, 68)

E-mail: Medvejonkov.v@gmail.com

Medvezhonkov Vyacheslav Yur'evich

Postgraduate student, National Research Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Плотникова Надежда Алексеевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и патологической анатомии с курсом судебной медицины, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, 68)

E-mail: plona@mail.ru

Plotnikova Nadezhda Alekseevna

Doctor of medical sciences, professor, head of the sub-department of normal and pathological anatomy with the course of forensic medicine, National Research Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Дерябина Ольга Николаевна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра онкологии с курсом лучевой
диагностики и лучевой терапии,
Национальный исследовательский
Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева
(Россия, г. Саранск,
ул. Большевистская, 68)

E-mail: dr.deryabina@gmail.com

Deryabina Ol'ga Nikolaevna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of oncology
with the course of radiation diagnosis
and radiotherapy, National Research
Ogarev Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya
street, Saransk, Russia)

Чаиркина Наталья Викторовна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра онкологии с курсом лучевой
диагностики и лучевой терапии,
Национальный исследовательский
Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева
(Россия, г. Саранск,
ул. Большевистская, 68)

E-mail: chairkinanata@rambler.ru

Chairkina Natal'ya Viktorovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of oncology
with the course of radiation diagnosis
and radiotherapy, National Research
Ogarev Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya
street, Saransk, Russia)

УДК 616-091:591.4:599.323.4

Динамика патоморфологических изменений в тканях паренхиматозных органов у крыс в условиях экспериментальной гепатомы Зайдела на фоне применения доксорубина и нанодоксорубина / И. В. Карьгина, В. Ю. Медвежонков, Н. А. Плотникова, О. Н. Дерябина, Н. В. Чаиркина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2018. – № 1 (45). – С. 5–17. DOI 10.21685/2072-3032-2018-1-1.