

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕКРЕТОРНОГО АППАРАТА ПОДНИЖНЕЧЕЛЮСТНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ И ХИМИОТЕРАПИИ

*[А. О. Кулишенко, А. С. Виноградов, Е. В. Овсянко, А. В. Ефремов, Е. Н. Самсонова,
Я. У. Овсянко, И. П. Жураковский., А. Н. Машак, Т. А. Литвинова](#)*

**ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России (г. Новосибирск)**

Изучали влияние мелатонина, циклофосфана и их сочетания на особенности строения эпителия концевых отделов: мукоцитов и сероцитов поднижнечелюстной слюнной железы крыс после перевивки карциносаркомы Walker 256. Суспензию клеток карциносаркомы Walker 256 имплантировали в мышцу бедра крыс линии Вистар в объеме 1×10^6 клеток. Анализ полученных результатов свидетельствовал, что ацинарные клетки поднижнечелюстной слюнной железы являются устойчивыми к воздействию паранеопластической эндогенной интоксикации, формирующейся при злокачественном опухолевом росте. Кроме того, введение мелатонина как моноагента, так и в сочетании с циклофосфаном, при опухолевом росте стимулировало усиление биосинтетической функции эпителия концевых отделов железы как сероцитов, так и мукоцитов.

Ключевые слова: поднижнечелюстная слюнная железа, карциносаркома Walker 256, паранеопластический синдром, мелатонин, циклофосфан.

Кулишенко Александра Олеговна — заочный аспирант кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: akulishenko@mail.ru

Виноградов Александр Сергеевич — интерн-стоматолог ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: vin_san92@mail.ru

Овсянко Елена Владимировна — доктор медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: vin_san92@mail.ru

Ефремов Анатолий Васильевич — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН,

профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: patfiz_ngmu@mail.ru

Самсонова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: patfiz_ngmu@mail.ru

Овсянко Яхид Умеровна — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры анатомии человека ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: vin_san92@mail.ru

Жураковский Игорь Павлович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: murash2003@mail.ru

Машак Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: man4949@mail.ru

Литвинова Тамара Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии человека ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: vin_san92@mail.ru

Введение. При химиотерапии онкологических заболеваний организм испытывает колоссальную токсическую нагрузку как от вызываемого паранеопластического процесса самой опухолью, обусловленного выделением факторов неспецифической эндогенной интоксикации, которые оказывают повреждающее действие на органы и ткани [1, 2], так и действием химиотерапии. В настоящее время идут поиски снижения токсического действия химиотерапии без уменьшения ее терапевтической эффективности [3, 4]. Одним из таких препаратов выбора является мелатонин [5–7].

При химиотерапии одним из первых страдает желудочно-кишечный тракт. При работе с литературой мы обнаружили, что рецепторы, связывающие с мелатонином Мт1 и Мт2, обнаружены по всему желудочно-кишечному тракту с наименьшим их количеством в полости рта [8]. Было выявлено наличие экспрессии мелатонина в клетках протоков как взрослой крысы, так и слюнных железах человека, а также рецепторов мелатонина, локализованных в слизистой оболочке щеки крыс [9]. Эти результаты показывают, что мелатонин не только вырабатывается и секретируется в ацинарных клетках и клетках протоков слюнных желез, но также выполняет некоторые регуляторные функции в полости рта через МТ1 рецепторы. Слюнные железы, являясь не только важным звеном пищеварительного аппарата, связаны также с другими системами организма. Они тонко реагируют на метаболические и функциональные изменения в нем. Секреты слюнных желез содержат целый ряд ферментов, иммунных факторов, гормонов и биологически активных веществ, оказывающих воздействие на весь организм животного [10, 11]. И в связи с тем, что слюнные железы играют одну из определяющих ролей в поддержании гомеостаза полости рта [12], а также в условиях патологии, отвечают снижением функции [13], мы решили использовать их в качестве объекта исследования.

Цель исследования: изучить влияние мелатонина (МТ), циклофосфана (ЦФ)

и их сочетания на особенности строения эпителия концевых отделов: мукоцитов (МК) и сероцитов (СР) поднижнечелюстной слюнной железы крыс после перевивки карциномы Walker 256 (W256).

Материалы и методы. В исследовании использованы крысы-самцы линии Вистар массой 180–200 г. Работу с животными проводили в соответствии с Европейской конвенцией и директивами по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте. Использовали перевиваемый штамм карциномы Walker 256 (W256), поддерживаемый *in vivo* (лаборатория физиологической генетики Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск). Суспензию клеток W256 имплантировали в мышцу бедра крыс линии Вистар в объеме 1×10^6 клеток [14]. Крысы были случайным образом разделены на 7 групп ($n = 7$): 1-я группа — интактная; 2-я группа — без карциномы W256 с введением МТ; 3-я группа — без карциномы W256 с введением ЦФ; 4-я группа — с карциномой W256 без лечения; 5-я — с карциномой W256 при воздействии мелатонином (WMT); 6-я — с карциномой W256 при воздействии циклофосфаном (WЦФ) и 7-я группа — с карциномой W256 при сочетанном воздействии МТ и ЦФ (WМЦ).

ЦФ («Биохимик», Саранск, Россия) вводили однократно из расчета 60 мг/кг в 0,1 мл изотонического раствора NaCl внутрибрюшинно. МТ (ICN Biomedicals Inc. USA) вводили внутрибрюшинно в течение 14-ти суток в дозе 10 мг/кг. Объем опухоли измеряли штангенциркулем в трех взаимно перпендикулярных направлениях. Все манипуляции совершали спустя 5 суток с момента перевивки опухоли. Поднижнечелюстную слюнную железу для исследования в группах 2, 3 и 4 забирали через 5, 7 и 14 суток; в группах 5, 6 и 7 — через 10, 12 и 19 суток. Материал обрабатывали общепринятыми гистологическими методиками.

Морфометрическое исследование проводили на фотографических снимках поднижнечелюстной железы, полученных с использованием микроскопа Micros MC 300A (Austria) и цифровой камеры CX 13c (Baumer) при конечном увеличении $\times 600$, и программного обеспечения ImageJ 1.42g (National Institute of Health, USA). В секреторных отделах поднижнечелюстной слюнной железы: МК и СР определяли относительную площадь, занимаемую ядрами и цитоплазмой (Собл), среднее серое значение яркости площади, занимаемой ядрами (Яобл), среднее серое значение яркости фона (Яфона). На основании этих данных вычисляли:

1. интенсивность окраски фона (ИОфона): $\text{ИОфона} = 255 - \text{Яфона}$;
 2. интенсивность окраски области, занимаемой ядрами (ИОобл.): $\text{ИОобл.} = 255 - \text{Яобл} - \text{ИОфона}$;
 3. относительную площадь, занимаемую ядрами клеток секреторных отделов железы: $\text{Собл.отн.} = \text{Собл.} \times 100/21455,3328$;
 4. относительное содержание плотности хроматина (С): $\text{С} = \text{Собл.отн.} \times \text{ИОобл.}$
- Вычисляли ядерно-цитоплазматические соотношения.

Для статистической обработки и корреляционного анализа использовали программное обеспечение SPSS, версия 11.5.0 (SPSS, Inc., Chicago, USA).

Результаты исследования. При применении МТ величина показателя количества ядер снижалась к концу эксперимента только в МК, количество же ядер СР было выше интактного уровня во все сроки наблюдения у крыс без W256. На фоне введения ЦФ животным без опухоли отмечали волнообразное изменение величины количества ядер СР по сравнению с интактным уровнем: резкое снижение на 5-е и 14-е сутки эксперимента

и отсутствие достоверных изменений с интактным уровнем на 7-е сутки. Величина показателя количества ядер в МК при применении ЦФ была аналогичной, что и при воздействии МТ у крыс (см. табл.).

При применении МТ как самостоятельно, так и в сочетании с ЦФ, достоверных изменений величины показателя количества ядер СР выявлено не было по сравнению с группой с W256 без лечения, а при воздействии только ЦФ отмечали увеличение данного показателя на 10-е и 12-е сутки, который значительно снижался к концу эксперимента. При этом величина показателя количества ядер МК в группе с W256, леченой МТ, уменьшается на 10-е и 19-е сутки, а на 12-е сутки увеличивается по сравнению с группой без лечения. При применении ЦФ как моноагента, так и в сочетании с МТ, отмечалось отсутствие достоверных изменений на 10-е сутки, увеличение на 12-е сутки и уменьшение на 19-е сутки по сравнению с группой без лечения (см. табл., рис.).

Величина показателя суммы площади ядер в СР при применении МТ в группе без W256 либо не имела достоверных отличий по сравнению с интактным уровнем, либо незначительно уменьшалась к концу эксперимента. При воздействии ЦФ величина показателя суммы площади ядер в СР была значительно ниже интактного уровня. Важно отметить, что на протяжении всего эксперимента в группе с W256 без лечения отмечалось значительное снижение величины показателя суммы площадей ядер в СР. При воздействии МТ в группе с W256 на 10-е сутки показатель суммы площади ядер в СР не имел достоверных отличий с группой с W256 без лечения, а в дальнейшем он возрастал по сравнению с показателями данной группы, но так и не достигнул интактного уровня. При использовании ЦФ как моноагента, так и в сочетании с МТ, на 10-е и 12-е сутки величина показателя суммы площадей ядер СР были значительно выше показателей группы без W256 и не имели достоверных отличий с интактным уровнем. Однако следует отметить, что к концу эксперимента только в группе с сочетанным воздействием как ЦФ, так и МТ, данный показатель был выше по сравнению с нелеченной группой, но ниже интактного уровня (см. табл.).

При применении как ЦФ, так и МТ, в группах без W256 величина показателя суммы площади ядер в МК не имела достоверных отличий с интактным уровнем в первые сутки эксперимента; на 14-е сутки данный показатель был ниже контрольного уровня в обеих группах. В группе с W256 без лечения на протяжении всего эксперимента величина показателя суммы площади ядер в МК не имела достоверных изменений с группой контроля. При введении ЦФ как моноагента, так и в сочетании с МТ на 10-е и 12-е сутки эксперимента, в дальнейшем данный показатель снижался как по сравнению с группой без лечения W256, так и интактной группой. При лечении МТ W256 величина показателя относительной площади ядер МК только на 12-е сутки не имела достоверных изменений как с интактной группой, так и группой с W256 без лечения, на 10-е и 19-е сутки данный показатель был ниже показателя соответствующих групп (см. табл.).

Величина округлости ядер СР возрастает практически во всех экспериментальных группах по сравнению с интактным уровнем, однако в большей степени при применении МТ как моноагента на 7-е сутки без W256, так и в сочетании с ЦФ в группе с W256. В группе с МТ без W256 на 5-е и 14-е сутки данный показатель не имел достоверных различий с интактным уровнем. В группах без W256 как при применении МТ, так и ЦФ, была выявлена однонаправленная реакция: на 5-е сутки показатели величины округлости ядер МК достоверно не различались с интактным уровнем, но на 7-е и 14-е сутки соответствующие показатели обеих групп достоверно выше контрольного уровня. В группе с W256 без лечения данный показатель был выше на 5-е и 7-е сутки

по сравнению с уровнем интактных животных. В группе с W256, леченной МТ, данный показатель был выше только на 19-е сутки эксперимента, на 10-е и 12-е сутки достоверных различий с уровнем контроля не выявлено. Важно отметить, что в группе леченной ЦФ как моноагентом, так и в сочетании с МТ, на протяжении всего эксперимента величина показателя округлости ядер МК обеих групп была значительно выше как уровня контроля, так и группы с W256 без лечения (см. табл.).

Величина интегральной плотности хроматина ядер СР в группах при использовании МТ и в большей степени ЦФ без W256 снижалась по сравнению с интактным уровнем. Однако более значительно данный показатель снижался в группе с W256 без лечения. При сочетанном применении МТ и ЦФ данный показатель был выше группы с ЦФ без лечения, но не достигал интактного уровня. В группах с W256, леченых МТ на 12-е сутки, и в группе леченой ЦФ на 10-е и 12-е сутки данный показатель не имел достоверных отличий с интактным уровнем. Величина интегральной плотности хроматина ядер МК в группах без W256 при воздействии как МТ, так и ЦФ, имела однонаправленную реакцию, но разной степени выраженности. При воздействии МТ на 5-е и 7-е сутки данный показатель был выше интактного уровня, при применении ЦФ — не имел достоверных изменений с интактным уровнем. К концу эксперимента в обеих группах величина интегральной плотности хроматина ядер МК была ниже уровня показателя интактных животных. Величина интегральной плотности хроматина ядер МК в группе с W256 без лечения была ниже интактного уровня только на 7-е сутки эксперимента. Что касается групп, леченных ЦФ как моноагентом, так и в сочетании с МТ, то данный показатель был ниже уровня контроля только на 19-е сутки эксперимента. При воздействии только МТ интегральная плотность хроматина ядер МК была ниже интактного уровня на 10-е и 19-е сутки эксперимента (см. табл., рис.).

Величина показателя относительной площади цитоплазмы СР в группе без W256 с применением МТ была выше только на 7-е сутки эксперимента по сравнению с интактным уровнем. В группе без W256 при воздействии ЦФ данный показатель был ниже на 5-е и 7-е сутки эксперимента по отношению к интактному уровню животных, однако к концу эксперимента в данной группе достоверных различий с интактным уровнем не было выявлено. В группе с W256 без лечения на протяжении всего эксперимента величина показателя относительной площади цитоплазмы СР была ниже интактного уровня. При лечении циклофосфаном как моноагентом, так и в сочетании с мелатонином данный показатель снижался только к концу эксперимента по сравнению с контрольным уровнем. При воздействии МТ в группе с W256 данный показатель имел волнообразный характер изменений: в начале и в конце эксперимента был ниже интактного уровня, на 12-е сутки — не имел достоверных различий с группой интактных животных (см. табл.).

Величина показателя ядерно-цитоплазматического соотношения в СР в группе без W256 с применением ЦФ и МТ имел разнонаправленный характер реакции. При применении МТ данная величина была ниже контрольного уровня только на 7-е сутки эксперимента, в то время как при воздействии ЦФ данный показатель был ниже интактного уровня на 5-е и 14-е сутки эксперимента. В группах с W256 без лечения величина показателя ядерно-цитоплазматического соотношения резко снижена на протяжении всего эксперимента по сравнению с уровнем контроля. При лечении ЦФ в группе с W256 данный показатель снижен по сравнению с интактным уровнем на 12-е и 19-е сутки эксперимента. При воздействии МТ в группе с W256 в качестве моноагента величина показателя ядерно-цитоплазматического соотношения в СР снижена только на 10-е сутки, а при сочетанном применении МТ и ЦФ данный показатель не имел

достоверных отличий с интактным уровнем (см. табл.).

Величина показателя относительной площади цитоплазмы МК в группе без W256 при воздействии МТ был выше на 7-е сутки эксперимента, в то время как при применении ЦФ данный показатель был ниже на 5-е и 7-е сутки эксперимента по сравнению с интактным уровнем. В группе с W256 без лечения величина показателя относительной площади цитоплазмы МК сначала резко снижалась на 5-е сутки эксперимента, а затем была выше на 7-е сутки и к концу эксперимента, вообще не имела достоверных отличий от интактного уровня. При применении МТ как моноагента, так и в сочетании с ЦФ, в большей степени данный показатель был ниже интактного уровня. При воздействии ЦФ в группе с W256 данный показатель возрастал по сравнению с интактным уровнем на 12-е и 19-е сутки эксперимента (см. табл.).

Величина показателя ядерно-цитоплазматического соотношения в МК в группе без W256 при воздействии как МТ, так и ЦФ, снижалась только на 14-е сутки эксперимента по сравнению с интактным уровнем. В группе с W256 без лечения величина показателя ядерно-цитоплазматического соотношения в МК сначала резко возрастала на 5-е сутки, а потом резко снижалась на 7-е сутки эксперимента по сравнению с интактным уровнем. В группе с W256 при применении МТ и в большей степени при воздействии ЦФ данный показатель в МК снижался к 19-м суткам эксперимента. Однако при сочетанном применении МТ и ЦФ при лечении W256 величина показателя ядерно-цитоплазматического соотношения в МК в начале эксперимента резко возрастала по сравнению с интактным уровнем, а в дальнейшем не имела с ним достоверных отличий (см. табл.).

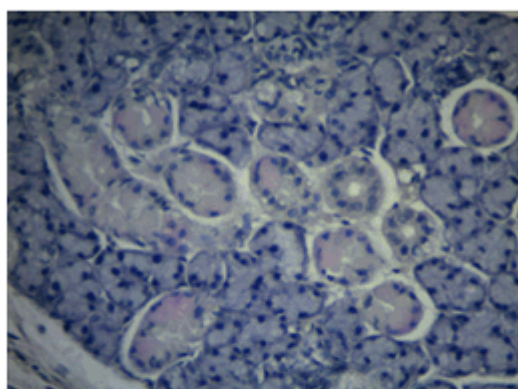
Величина показателей в СР и МК в поднижнечелюстной слюнной железе при перевивки карциномы W256 воздействием ЦФ и МТ, а также их сочетанием (М ± m)

Срок	Группы					
	Сероциты			Мукоциты		
1	Количество ядер					
ИН	8,00 ± 0,399			11,75 ± 0,580		
Сутки	5	7	14	5	7	14
МТ	8,95 ± 0,428	9,00 ± 0,358	9,05 ± 0,282*	12,50 ± 0,645	12,75 ± 0,580	9,75 ± 0,580*
ЦФ	6,48 ± 0,349*	8,28 ± 0,360	5,98 ± 0,292*	12,03 ± 0,599	12,10 ± 0,516	9,10 ± 0,516*
W256	7,98 ± 0,433	7,90 ± 0,443	8,15 ± 0,599	12,08 ± 0,591	10,53 ± 0,463*	11,10 ± 0,516
Сутки	10	12	19	10	12	19
WMT	7,53 ± 0,410	8,55 ± 0,460	8,48 ± 0,407	10,45 ± 0,443	11,45 ± 0,443	8,45 ± 0,443*°
WЦФ	9,38 ± 0,370*°	9,35 ± 0,346*°	6,48 ± 0,349*°	11,15 ± 0,551	11,53 ± 0,463	8,53 ± 0,463*°
WMЦ	8,98 ± 0,461	8,98 ± 0,433	8,00 ± 0,300	11,15 ± 0,551	11,53 ± 0,463	8,53 ± 0,463*°
2	Относительная площадь ядер, %					
ИН	1,19±0,098			1,34±0,075		
Сутки	5	7	14	5	7	14
МТ	1,04 ± 0,049	1,08 ± 0,051	1,02 ± 0,039*	1,47 ± 0,081	1,52 ± 0,083	1,10 ± 0,075*
ЦФ	0,63 ± 0,035*	0,97 ± 0,045*	0,71 ± 0,038*	1,39 ± 0,074	1,45 ± 0,074	1,02 ± 0,061*
W256	0,65 ± 0,040*	0,80 ± 0,057*	0,78 ± 0,060*	1,43 ± 0,075	1,21 ± 0,064	1,31 ± 0,061

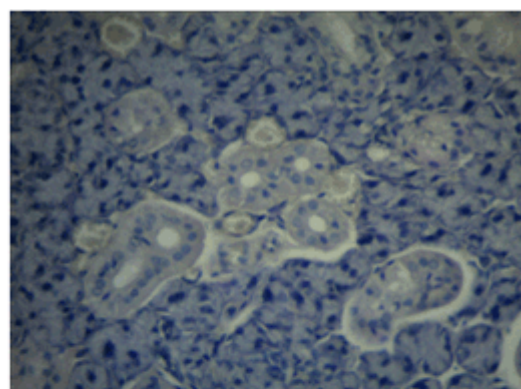
Сутки	10	12	19	10	12	19
WMT	0,72 ± 0,048*	0,99 ± 0,056°	0,96 ± 0,052*°	1,13 ± 0,056*°	1,33 ± 0,049	1,00 ± 0,056*°
WЦФ	1,09 ± 0,044°	1,12 ± 0,049°	0,73 ± 0,041*	1,29 ± 0,069	1,36 ± 0,054	0,97 ± 0,060*°
WMЦ	1,04 ± 0,055°	1,08 ± 0,061°	0,89 ± 0,039*	1,29 ± 0,069	1,36 ± 0,054	0,95 ± 0,049*°
3	<i>Округлость ядер</i>					
ИН	0,78 ± 0,009			0,81 ± 0,005		
Сутки	5	7	14	5	7	14
МТ	0,78 ± 0,009	0,90 ± 0,010*	0,75 ± 0,020	0,81 ± 0,005	0,88 ± 0,005*	0,85 ± 0,005*
ЦФ	0,81 ± 0,008*	0,80 ± 0,008*	0,84 ± 0,008*	0,82 ± 0,008	0,88 ± 0,008*	0,86 ± 0,008*
W256	0,85 ± 0,007*	0,80 ± 0,008	0,81 ± 0,008*	0,83 ± 0,005*	0,86 ± 0,004*	0,81 ± 0,008
Сутки	10	12	19	10	12	19
WMT	0,81 ± 0,009*°	0,86 ± 0,009*°	0,82 ± 0,009*	0,81 ± 0,009	0,81 ± 0,009	0,87 ± 0,009°
WЦФ	0,80 ± 0,008*°	0,87 ± 0,008*	0,84 ± 0,008*	1,29 ± 0,069°	0,93 ± 0,005°	0,91 ± 0,005°
WMЦ	0,86 ± 0,007*	0,93 ± 0,008*°	0,89 ± 0,007*°	0,86 ± 0,004°	0,94 ± 0,005°	0,91 ± 0,004°
4	<i>Интегральная плотность хроматина ядер</i>					
ИН	209,46 ± 13,639			234,31 ± 12,725		
Сутки	5	7	14	5	7	14
МТ	182,23 ± 8,35*	203,33 ± 10,55	187,32 ± 8,20	269,49 ± 14,66*	275,38 ± 14,63*	199,22 ± 13,38*
ЦФ	121,86 ± 6,43*	181,32 ± 8,69	131,02 ± 7,18*	253,08 ± 12,47	257,61 ± 12,42	182,70 ± 11,13*
W256	125,79 ± 7,55*	144,73 ± 10,18*	151,19 ± 11,27*	259,33 ± 13,64	201,66 ± 11,14	226,96 ± 10,158
Сутки	10	12	19	10	12	19
WMT	131,82 ± 8,443*	193,89 ± 10,707°	146,67 ± 8,046*	182,21 ± 9,257°	224,37 ± 8,908	165,58 ± 9,651°
WЦФ	208,09 ± 8,214°	207,89 ± 9,108°	136,18 ± 7,70*	227,89 ± 12,703	234,68 ± 9,695	166,92 ± 10,959°
WMЦ	175,67 ± 9,295*°	182,07 ± 10,369	146,88 ± 6,946*	227,89 ± 12,703	234,09 ± 9,731	163,07 ± 8,782°
5	<i>Относительная площадь цитоплазмы, %</i>					
ИН	9,1025 ± 0,53803			5,2734 ± 0,31245		
Сутки	5	7	14	5	7	14
МТ	9,25 ± 0,546	11,79 ± 0,737*	9,91 ± 0,619	5,36 ± 0,317	6,54 ± 0,428*	5,50 ± 0,360
ЦФ	7,53 ± 0,345*	7,65 ± 0,350*	9,63 ± 0,472	4,46 ± 0,245*	4,54 ± 0,249*	4,80 ± 0,268
W256	6,34 ± 0,285	11,11 ± 0,631	9,99 ± 0,582	4,93 ± 0,275*	5,29 ± 0,248	5,92 ± 0,351
Сутки	10	12	19	10	12	19
WMT	7,73 ± 0,265	7,86 ± 0,270	8,34 ± 0,306	5,13 ± 0,261*°	5,21 ± 0,265*°	5,33 ± 0,301°
WЦФ	10,15 ± 0,591	10,94 ± 0,670*°	13,00 ± 0,796	6,02 ± 0,357°	7,43 ± 0,481*	6,25 ± 0,404*°
WMЦ	6,44 ± 0,288	8,00 ± 0,389	6,73 ± 0,327	5,01 ± 0,279*	6,08 ± 0,376°	5,11 ± 0,317*°
6	<i>Ядерно-цитоплазматические соотношения</i>					
ИН	0,1623 ± 0,01166			0,2438 ± 0,02183		
Сутки	5	7	14	5	7	14
МТ	0,18 ± 0,012	0,14 ± 0,009*	0,12 ± 0,008	0,21 ± 0,015	0,19 ± 0,013	0,23 ± 0,225*
ЦФ	0,20 ± 0,015	0,21 ± 0,016	0,12 ± 0,009	0,15 ± 0,011*	0,23 ± 0,018*	0,16 ± 0,011*
W256	0,24 ± 0,017*	0,12 ± 0,006*	0,14 ± 0,006*	0,14 ± 0,008*	0,15 ± 0,009*	0,13 ± 0,008

Сутки	10	12	19	10	12	19
WMT	0,15 ± 0,005*	0,17 ± 0,006°	0,12 ± 0,005°	0,14 ± 0,006°	0,19 ± 0,010*°	0,19 ± 0,011*°
WЦФ	0,15 ± 0,014°	0,14 ± 0,011*	0,08 ± 0,010*	0,21 ± 0,017°	0,18 ± 0,017	0,14 ± 0,014*°
WMЦ	0,22 ± 0,014°	0,19 ± 0,011°	0,15 ± 0,011°	0,22 ± 0,013*	0,19 ± 0,014°	0,20 ± 0,016

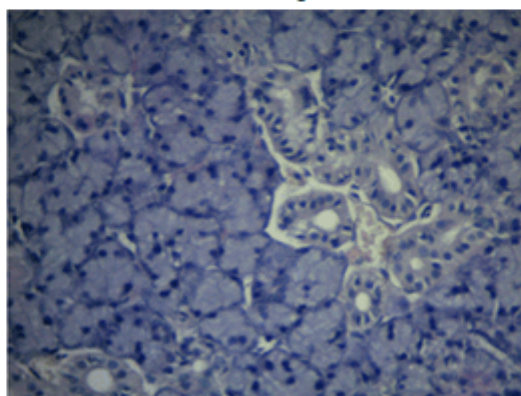
Примечание: ИН — интактные животные; W256 — крысы с перевивной карциносаркомой Walker 256 без лечения (W256); WMT — с карциносаркомой Walker 256 при воздействии мелатонином; WЦФ — с карциносаркомой Walker 256 при воздействии циклофосфаном; WMЦ — с карциносаркомой Walker 256 при сочетанном воздействии мелатонина и циклофосфана; ° — достоверное отличие с соответствующими показателями по срокам у крыс с Walker 256 без лечения при $P \leq 0,05$; * — достоверное отличие с соответствующими показателями интактных крыс при $P \leq 0,05$



а



б



в

Концевые секреторные отделы поднижнечелюстной слюнной железы крыс после перевивки карциносаркомы W256 без лечения и при разных схемах химиотерапии, $\times 200$;
а — группа W256 через 7 суток; б — группа WMT через 12 суток; в — группа WMЦ через 12 суток

Выводы

1. Ацинарные клетки поднижнечелюстной слюнной железы являются устойчивыми к воздействию паранеопластической эндогенной интоксикации, формирующейся при злокачественном опухолевом росте.
2. Введение МТ как моноагента, так и в сочетании с ЦФ, при опухолевом росте стимулирует усиление биосинтетической функции эпителия концевых отделов поднижнечелюстной слюнной железы как СР, так и МК.

Список литературы

1. Machado A. P. Adipose tissue in Walker 256 tumour-induced cachexia : possible association between decreased leptin concentration and mononuclear cell infiltration / A. P. Machado, L. F. Costa Rosa, M. C. Seelaender // *Cell. Tissue Res.* — 2004. — Vol. 318, N 3. — P. 503-514.
2. Honnort J. Paraneoplastic neurological syndromes / J. Honnort, J. C. Antoine // *Orphanet. J. Rare Dis.* — 2007. — N 4. — P. 2-22.
3. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer / T. Browder [et al.] // *Cancer Res.* — 2000. — Vol. 60. — P. 1878-1886.
4. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity / G. Klement [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 105. — P. 15-24.
5. Иммуногистохимический анализ программируемой гибели клеток карциносаркомы Walker 256 при воздействии цитостатическими препаратами / Е. В. Овсянко [и др.] // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* — 2009.— Т. 149, № 10. — С. 455-460.
6. Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumour patients with poor clinical status / P. Lissoni [et al.] // *Eur. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 35. — P. 1688-1692.
7. Экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) в нижнечелюстной слюнной железе крыс в условиях паранеопластического процесса и химиотерапии циклофосфаном и мелатонином / Е. В. Овсянко [и др.] // *Бюл. эксперим. Биологии и медицины.* — 2014. — Т. 158, № 11. — С. 627-631.
8. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract / S. J. Konturek [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 6. — P. 23-52.
9. Kennaway D. J. Circadian rhythm of free melatonin in human plasma / D. J. Kennaway, A. Voultsios // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* — 1998. — Vol. 83. — P. 1013-1015.
10. Expression of bone matrix proteins, osteonectin and osteopontin in salivary pleomorphic adenomas ? K. Kusafuka [et al.] // *Pathol. Res. Pract.* — 1999. — Vol. 195. — P. 11.
11. Слюнные железы (биохимия, физиология, клинические аспекты) / Л. М. Тарасенко [и др.]. — Томск, 2002. — 124 с.
12. Aure M. H. Salivary Gland Homeostasis Is Maintained through Acinar Cell Self-Duplication / M. H. Aure, S. F. Konieszny, C. E. Ovitt // *Dev. Cell.* — 2015. — Vol. 2. — P. 231-237.
13. Mahay S. Streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus alters the morphology, secretory function and acyl lipid contents in the isolated rat parotid salivary gland / S. Mahay [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* — 2004. — Vol. 261. — P. 175-181.
14. Динамика опухолевого роста у крыс линии Brattleboro и Wag при введении разных доз карцино-саркомы Walker 256 / И. И. Хегай [и др.] // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* — 2008. — Т. 145, № 1. — С. 88-90.

STRUCTURAL CHANGES OF SECRETORY APPARATUS OF SUBMANDIBULAR SIALADEN AT EXPERIMENTAL CARCINOGENESIS AND CHEMOTHERAPIES

[*A. O. Kulishenko, A. S. Vinogradov, E. V. Ovsyanko, A. V. Efremov, E. N. Samsonova, Y. U. Ovsyanko, I. P. Zhurakovsky, A. N. Mashak, T. A. Litvinova*](#)

SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (Novosibirsk)

The influence of melatonin, Cyclophosphanum and their combination on features of structure of epithelium adenomeres: myxocytes and serous cells of submandibular sialaden at rats after subinoculations by Walker 256 carcinosarcoma were studied. Suspension of Walker 256 carcinosarcoma cells were implanted into a femur muscle of Vistar rats in volume of 1×10^6 cells. The analysis of received results testified that acinar cells of submandibular sialaden are steady against influence of the paraneoplastic endogenic intoxication which is formed with malignant tumoral growth. Besides, melatonin introduction as monoagent and in combination with Cyclophosphanum, at tumoral growth stimulated intensifying of biosynthetic epithelium function of adenomeres gland of myxocytes and serous cells.

Keywords: submandibular sialaden, Walker 256 carcinosarcoma, paraneoplastic syndrome, melatonin, Cyclophosphanum.

About authors:

Kulishenko Aleksandra Olegovna — correspondence post-graduate student of pathological physiology and clinical pathophysiology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: akulishenko@mail.ru

Vinogradov Alexander Sergeyevich — intern stomatologist at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: vin_san92@mail.ru

Ovsyanko Elena Vladimirovna — doctor of medical science, assistant professor of human anatomy chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: Vin_San92@mail.ru

Efremov Anatoly Vasilevich — doctor of medical science, corresponding member of the RAMS, professor, head of pathological physiology and clinical pathophysiology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8(383) 225-39-78, e-mail: [e-mail: eav48@yandex.ru](mailto:eav48@yandex.ru)

Samsonova Elena Nikolaevna — doctor of medical science, professor, head of the educational work of pathological physiology and clinical physiology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: patfiz_ngmu@mail.ru

Ovsyanko Yakhid Umerovna — candidate of medical science, senior teacher of human

anatomy chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health»,
e-mail: Vin_San92@mail.ru

Zhurakovsky Igor Pavlovich — doctor of medical science, senior scientific worker of CSRL
at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail:
murash2003@yandex.ru

Mashak Alexander Nikolaevich — doctor of medical science, professor, head of human
anatomy chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health»,
e-mail: man4949@mail.ru

Litvinova Tamara Aleksandrovna — doctor of medical science, professor of human anatomy
chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail:
vin_san92@mail.ru

List of the Literature:

1. Machado A. P. Adipose tissue in Walker 256 tumor-induced cachexia: possible association between decreased leptin concentration and mononuclear cell infiltration/A. P. Machado, L. F. Costa Rosa, M. C. Seelaender//Cell. Tissue Res. — 2004. — Vol. 318, N 3. — P. 503-514.
2. Honnort J. Paraneoplastic neurological syndromes/J. Honnort, J. C. Antoine//Orphanet. J. Rare Dis. — 2007. — N 4. — P. 2-22.
3. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer/T. Browder [et al.]//Cancer Res. — 2000. — Vol. 60. — P. 1878-1886.
4. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity/G. Klement [et al.]//J. Clin. Invest. — 2000. — Vol. 105. — P. 15-24.
5. Immunohistochemical analysis of programmable death of cells of Walker 256 carcinosarcoma at influence by cytostatic preparations / E. V. Ovsyanko [et al.] // Bulletin of exper. biology and medicine. — 2009. — V. 149, N 10. — P. 455-460.
6. Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumor patients with poor clinical status/P. Lissoni [et al.]//Eur. J. Cancer. — 1999. — Vol. 35. — River 1688-1692.
7. Expression of growth factor of vessels endothelium (VEGF-A) in mandibular sialaden of rats in the conditions of paraneoplastic process and chemotherapy Cyclophosphanum and melatonin / E. V. Ovsyanko [et al.] // Bulletin of exper. biology and medicine. — 2014. — V. 158, N 11. — P. 627-631.
8. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract/S. J. Konturek [et al.]//J. Physiol. Pharmacol. — 2007. — Vol. 6. — River 23-52.
9. Kennaway D. J. CIRCADIAN RHYTHM OF FREE MELATONIN IN HUMAN PLASMA/D. J. KENNAWAY, AND. Voultsios//The Journal of clinical endocrinology and metabolism. — 1998. — Vol. 83. — RIVER 1013-1015.
10. Expression of bone matrix proteins, osteonectin and osteopontin in salivary pleomorphic adenomas ? K. Kusafuka [et al.]//Pathol. Res. Pract. — 1999. — Vol. 195. — River 11.
11. Sialadens (biochemistry, physiology, clinical aspects) / L. M. Tarasenko [et al.]. — Tomsk, 2002. — 124 P.
12. Aure M. H. Salivary Gland Homeostasis Is Maintained through Acinar Cell Self-Duplication/M. H. Aure, S. F. Konieszny, C. E. Ovitt//Dev. Cell. — 2015. — Vol. 2. — River 231-237.
13. Mahay S. Streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus alters the morphology, secretory

function and acyl lipid contents in the isolated rat parotid salivary gland/S. Mahay [et al.]/Mol. Cell. Biochem. — 2004. — Vol. 261. — River 175-181.

14. Dynamics of tumoral growth at rats of the Brattleboro and Wag line at introduction of different doses of Walker 256 carcinosarcoma / I. I. Khegay [et al.] // Bulletin of exper. biology and medicine. — 2008. — V. 145, N 1. — P. 88-90.