

*Кострова О.Ю., Стоенская И.С., Меркулова Л.М.,
Стручко Г.Ю., Михайлова М.Н., Лукиянов М.В., Филиппов Ф.Н.*

**ИЗМЕНЕНИЯ В НАДПОЧЕЧНИКАХ КРЫС-САМОК
ПРИ СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ КАНЦЕРОГЕНА И СТРЕССА**

*Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова,
г. Чебоксары, Россия*

С помощью люминесцентно-гистохимического и лабораторного методов исследованы надпочечники крыс через 1 месяц после сочетанного воздействия канцерогена и стресса. Установлено, что влияние этих факторов приводит к напряжению морфофункциональной активности надпочечников животных.

Ключевые слова: надпочечники, молочная железа, гормоны, канцероген, стресс

*Kostrova O.YU., Stomenskaea I.S., Merkulova L.M.,
Struchko G. Yu., Mikhaylova M.N., Lukiyarov M.V., Filippov F.N.*

**CHANGES IN ADRENAL GLANDS OF FEMALE RATS
WITH THE COMBINED EFFECT OF CARCINOGEN AND STRESS**

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia

Using fluorescent-histochemical and laboratory methods are investigated adrenal glands of 1 month rats after combined exposure to carcinogen and stress. It is established that the influence of these factors leads to the stress of morpho-functional activity of the adrenal glands of animals

Key words: adrenal glands, mammary gland, hormones, carcinogenesis, stress

Рак молочной железы - одно из самых распространенных онкологических заболеваний среди женского населения. Возникает опухоль на фоне различных нейроэндокринных нарушений, причинами которых являются эндогенные и экзогенные стрессовые воздействия. В механизм развития новообразований вовлечены гормоны [2, 3], которые регулируют сложные процессы в организме, активируя или подавляя экспрессию гормонозависимых генов.

Надпочечники – важные органы эндокринной системы, в корковом веществе которых продуцируются минералокортикоиды, глюкокортикоиды и половые гормоны. По данным литературы большинство исследователей делают акцент на изучение половых гормонов при раке молочной железы [4]. Однако,

полноценное развитие и функционирование молочной железы невозможно без других гормональных факторов. В частности, кортизол и гидрокортизон контролируют скорость клеточной пролиферации и апоптоза [5]. Также у кортизола выявлена антипролиферативная активность в отношении клеток рака молочной железы.

Цель исследования – выявить возможные изменения в структурах надпочечников и в содержании кортизола в крови крыс-самок, которым вводили канцероген и в дальнейшем подвергали водно-иммобилизационному стрессу.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 18 белых крысах-самках линии Вистар. 6 животным для контроля вводили изотонический раствор хлорида натрия. 6 крысам-самкам опухоль молочной железы индуцировали подкожным введением в основание 2-й молочной железы слева канцерогена - N-метил-N-нитрозомочевину (МНМ) из расчета 2,5 мг на крысу 1 раз в неделю в течение 5 недель. Остальных 6 животных после окончания курса инъекций по той же схеме подвергали водно-иммобилизационному стрессу продолжительностью 60 минут ежедневно в течение 10 дней. Выведение животных из эксперимента проводилось через 1 месяц после окончания всех воздействий.

Через 1 месяц после окончания введения канцерогена были выявлены патоморфологические предраковые изменения в молочной железе.

Методы исследования

1. Люминесцентно-гистохимический метод Фалька-Хилларпа и Кросса-Эвена-Роста – для избирательного выявления биогенных аминов.
2. Метод цитоспектрофлуориметрии – для количественной оценки уровней серотонина (СТ), катехоламинов (КА) и гистамина (ГСТ) в структурах надпочечников.
3. Для характеристики суммарно-направленного действия биогенных аминов вычислялось соотношение $(СТ+ГСТ)/КА$, свидетельствующее о функциональном состоянии клеток надпочечников.

4. Твердофазный иммуноферментный метод - для определения уровня кортизола (нмоль/л) в сыворотке крови.
5. Для расчета совокупного морфометрического показателя (СМП) относительную массу надпочечников и относительный уровень кортизола (уровень кортизола крови в пересчете на 100 г массы тела животного) привели к 10-и балльной системе.
6. Статистическая обработка.

Результаты исследования. При обработке надпочечников люминесцентно-гистохимическими методами у животных всех групп хорошо различаются корковое и мозговое вещество, люминесцирующие желтовато-зеленым свечением. Снаружи от коркового вещества хорошо визуализируется капсула, имеющая желтоватое свечение. В корковом веществе отчетливо выявляются три зоны: клубочковая (наружная), пучковая (средняя) и сетчатая (на границе с мозговым веществом).

В надпочечниках животных всех групп свечение биогенных аминов выявляется в капсуле, корковом и мозговом веществе, а также в люминесцирующих гранулярных клетках (ЛГК) и их микроокружении.

Цитоспектрофлуориметрия показала, что у интактных животных почти во всех исследуемых структурах преобладающим биоамином является серотонин. ЛГК у интактных крыс располагаются чаще всего в сетчатой зоне, не больше 1-3 клеток в поле зрения и имеют оранжевое свечение и округлую форму.

У животных после введения канцерогена наблюдается достоверное увеличение относительной массы надпочечников в 1,4 раза, а у крыс с введением канцерогена и подвергнутых стрессу – почти в 2 раза по сравнению с интактными самками.

На фоне введения канцерогена количество ЛГК достоверно увеличивается в 1,5 раза. В некоторых препаратах обнаруживаются клетки со слабым свечением и с низким содержанием биоаминов. Наибольшие изменения уровня биогенных аминов у крыс с введением канцерогена выявляются в мозговом веществе и в клубочковой зоне коркового вещества: содержание

серотонина по сравнению с нормой достоверно увеличивается в 2 раза и в 2,6 раза соответственно. Это приводит к изменению соотношения (СТ+ГСТ/КА). В мозговом веществе оно снижается на 29%, а в клубочковой зоне, наоборот, увеличивается на 36%.

У крыс с введением канцерогена и воздействием стресса относительно животных только с введением канцерогена обнаруживались изменения в капсуле, в клубочковой и в пучковой зоне коркового вещества надпочечников. Уровень серотонина достоверно повышается в 2 раза в капсуле и в пучковой зоне, что приводит к снижению соотношения (СТ+ГСТ/КА) в исследуемых структурах. Уменьшение данного соотношения косвенно свидетельствует о стимуляции функциональной активности клеток надпочечников. В этой же группе животных при люминесцентной микроскопии видны расширенные сосуды в мозговом веществе, что также указывает на усиленную работу органа.

Определение уровня кортизола крови показало его снижение в обеих опытных группах по сравнению с интактными животными: почти в 2 раза после введения канцерогена и незначительно - при сочетании канцерогена и стресса. Поскольку результаты люминесцентно-гистохимических методов показали стимуляцию функциональной активности клеток различных структур надпочечников, был рассчитан СМП надпочечников. По данным литературы [1] он позволяет оценить состояние надпочечников на фоне разнонаправленных изменений различных морфофункциональных критериев. Балл СМП в группе интактных животных составил 18,1. После введения канцерогена он увеличивается в 1,7 раза, а у крыс с введением канцерогена и стрессом – в 4,4 раза.

Таким образом, сочетание введения канцерогена со стрессом вызывает повышенное «напряжение» морфофункциональной активности надпочечников. Это проявляется увеличением количества ЛГК в коре надпочечников, волнообразными изменениями уровня биогенных аминов в клубочковой и пучковой зонах коры, а также в мозговом веществе надпочечников. На усиленную работу органа в группе со смешанным воздействием указывают

сильно расширенные сосуды мозгового вещества и изменения уровня кортизола.

Литература:

1. Абдуллаходжаева М.С., Дон А.Н., Исраилов Р.И. Состояние надпочечников при перинатально приобретенном иммунодефиците у детей. Журнал теоретической и клинической медицины. 2000. №1. С.8-10.
2. Лыков А.П., Кабаков А.В., Бондаренко Н.А., Повещенко О.В., Райтер Т.В., Казаков О.В., Стрункин Д.Н., Повещенко А.Ф., Орлов Н.Б., Коненков В.И. Уровни гормонов, микрорнк и цитокинов в лимфе в норме и при раке молочной железы в эксперименте. Сибирский онкологический журнал. 2016. Т.15. №5. С.33-39.
3. Flaherty RL, Owen M, Fagan-Murphy A, Intabli H, Healy D, Patel A, Allen MC, Patel BA, Flint MS. Glucocorticoids induce production of reactive oxygen species/reactive nitrogen species and DNA damage through an iNOS mediated pathway in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2017 Mar 24;19(1): P.35. doi: 10.1186/s13058-017-0823-8.
4. Capper CP, Rae JM, Auchus RJ. The Metabolism, Analysis, and Targeting of Steroid Hormones in Breast and Prostate Cancer. *Horm Cancer.* 2016 Jun;7(3): P.149-64. doi: 10.1007/s12672-016-0259-0
5. Rathore B, Chandra Sekhar Jaggarapu MM, Ganguly A, Reddy Rachamalla HK, Banerjee R. Cationic lipid-conjugated hydrocortisone as selective antitumor agent. *Eur J Med Chem.* 2016 Jan 27; P.108:309-21. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.11.033.