

Для цитирования: Кит О.И., Жукова Г.В., Шихлярова А.И., Гончарова А.С., Ткачев С.Ю., Протасова Т.П., Лукбанова Е.А., Миндарь М.В. Влияние односторонней перевязки седалищного нерва на состояние крыс-опухоленосителей с особенностями системной регуляции. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(5): 84–92. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-84-92

For citation: Kit O.I., Zhukova G.V., Shikhlyarova A.I., Goncharova A.S., Tkachev S.Yu., Protasova T.P., Lukbanova E.A., Mindar M.V. Influence of unilateral sciatic nerve ligation on the tumor-bearing rats with the features of systemic regulation. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(5): 84–92. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-84-92

ВЛИЯНИЕ ОДНОСТОРОННЕЙ ПЕРЕВЯЗКИ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА НА СОСТОЯНИЕ КРЫС-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ С ОСОБЕННОСТЯМИ СИСТЕМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

О.И. Кит, Г.В. Жукова, А.И. Шихлярова, А.С. Гончарова, С.Ю. Ткачев, Т.П. Протасова, Е.А. Лукбанова, М.В. Миндарь

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14 Линия, 63. E-mail: galya_57@mail.ru

Аннотация

В связи с актуальностью вопроса о факторах, модифицирующих опухолевый процесс, изучали влияние односторонней перевязки седалищного нерва на рост перевивной карциномы Герена и продолжительность жизни белых беспородных крыс одного возраста, имевших отличия в адаптационном статусе и темпах старения. **Целью исследования** явилось изучение влияния односторонней перевязки седалищного нерва на рост перевивной опухоли и продолжительность жизни экспериментальных животных, имеющих отличия в адаптационном статусе и темпах старения. **Материал и методы.** Оценивали двигательную активность (тест «открытое поле»), характер и напряженность общих неспецифических адаптационных реакций организма (АР) по Гаркави–Квакиной–Уколовой, динамику размеров опухоли и продолжительность жизни животных после трансплантации карциномы Герена. **Результаты.** Влияние односторонней перевязки седалищного нерва отличалось от однонаправленных негативных эффектов, известных у животных-опухоленосителей при двухсторонней перевязке седалищного нерва. В группах с односторонней перевязкой седалищного нерва и ложной операцией более чем у 40 % животных отмечено увеличение продолжительности жизни по сравнению с максимальным показателем в контрольной группе. При этом в большинстве наблюдений скорость роста опухоли была сходной с показателями в контрольной группе или даже их превышала (более 25 % случаев). Временное торможение роста опухоли наблюдалось только у отдельных животных. Не выявлена зависимость исследованных показателей от степени снижения двигательной активности животных через 4 нед после перевязки нерва. Отмечена связь продолжительности жизни животных с изменениями характеристик АР. Показано выраженное негативное влияние повышенных темпов старения, оцениваемых по весу животных, на развитие опухоли и продолжительность жизни, но не в случаях перевязки седалищного нерва. Односторонняя перевязка седалищного нерва оказывала разнонаправленное влияние на рост опухоли и на продолжительность жизни у крыс с разными темпами старения. Можно предположить зависимость этого влияния от индивидуальной болевой чувствительности и индивидуальных особенностей системной регуляции животных-опухоленосителей. **Заключение.** Полученные результаты отражают сложную связь между процессами, обусловленными хронической болью, онкогенезом, старением и особенностями нейроэндокринной и иммунной регуляции. Нуждается в выяснении вопрос о причинах сохранения жизнеспособности животными, перенесшими операцию и перевязку седалищного нерва, при достижении опухолями крупных размеров, превышавших показатель в группе контроля.

Ключевые слова: перевязка седалищного нерва, боль, рост опухоли, продолжительность жизни, общие неспецифические адаптационные реакции организма.

INFLUENCE OF UNILATERAL SCIATIC NERVE LIGATION ON THE TUMOR-BEARING RATS WITH THE FEATURES OF SYSTEMIC REGULATION

O.I. Kit, G.V. Zhukova, A.I. Shikhlyarova, A.S. Goncharova, S.Yu. Tkachev, T.P. Protasova, E.A. Lukbanova, M.V. Mindar

National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russia
63, 14 Line Street, 344037, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: galya_57@mail.ru

Abstract

The issue of factors that modify the tumor process stays relevant. The effect of unilateral sciatic nerve ligation on the growth of Guerin's transplantable carcinoma and the lifespan of white outbred rats of the same age, which differed in adaptation status and aging rates, was studied. **Material and Methods.** The motor activity (open field test), the character and tension of the general nonspecific adaptational reactions of the body (AR) according to Garkavi-Kvakina-Ukolova, the dynamics of tumor sizes and the lifespan of rats after Guerin's carcinoma transplantation were evaluated. **Results.** The effect of unilateral sciatic nerve ligation differed from the unidirectional negative effects known in tumor-bearing animals after bilateral ligation of the sciatic nerve. In groups with unilateral ligation of the sciatic nerve and a false operation, more than 40 % of animals showed an increase in lifespan compared with the maximum lifespan in the control group. At the same time, in the most cases, the tumor growth rate was similar to the control indicators or exceeded them (more 25 % of cases). A temporary inhibition of tumor growth was observed only in individual animals. There was no direct relationship between tumor growth or lifespan and the degree of decrease in the motor activity of animals 4 weeks after nerve ligation. A correlation between the changes in the ARs and lifespans of animals and, to a lesser extent, the dynamics of tumor growth was observed. The distinct negative effect of increased aging rate, measured by animal weight, on tumor development and lifespan in studied rats was shown, but not in the cases of sciatic nerve ligation. Unilateral sciatic nerve ligation had a multidirectional effect on tumor growth and lifespan in rats with different rates of aging, depending, probably, on the individual pain sensitivity and the individual features of systemic regulation of tumor-bearing animals. **Conclusion.** The results reflect the complex relationship between processes associated with chronic pain, oncogenesis, aging and features of neuroendocrine and immune regulation of experimental animals. The question of the reasons for the preservation of viability in animals that underwent surgery and ligation of the sciatic nerve, when the tumors reach large sizes, exceeding this indicator in the control group, needs to be clarified.

Key words: sciatic nerve ligation, pain, tumor process, lifespan, general nonspecific adaptational reactions of the body.

Введение

Увеличение с возрастом распространенности онкологических заболеваний, а также патологий, сопровождающихся болевым синдромом, определяет актуальность изучения влияния хронической боли на опухолевый процесс и состояние организма при одновременном выявлении факторов, модулирующих такое влияние. Известно, что развитие болевого синдрома имеет многоуровневый характер и связано с изменениями в центральных и периферических структурах нейроэндокринной и иммунной систем [1–3]. При этом результат болевого воздействия, как и воздействия любой другой модальности, должен зависеть от интенсивности действующего фактора и состояния нейроэндокринной регуляции [4, 5].

Целью исследования явилось изучение влияния односторонней перевязки седалищного нерва на рост перевивной опухоли и продолжительность жизни экспериментальных животных, имеющих отличия в адаптационном статусе и темпах старения.

Материал и методы

Эксперименты проводили на 29 белых беспородных крысах-самцах одинакового возраста, который к началу эксперимента составил 6 мес. В основную группу вошли 16 животных, у которых производили одностороннюю перевязку седалищного нерва (ПСН) по G.J. Bennet [6]. Ложной операции, включавшей выделение и кратковременную фиксацию нерва (в течение 10 с) без его перевязки, были подвергнуты 7 самцов. Контрольную группу без хирургического вмешательства составили 6 животных. Через 4 нед после операции крысам всех трех групп проводили трансплантацию карциномы Герена в стандартном режиме путем подкожного введения в боковую поверхность задней части спины взвеси в объеме 0,5 мл, содержащей физиологический раствор и 0,3 мл клеточной массы. В течение последующих 2 мес оценивали динамику роста опухоли, рассчитывая ее объем по формуле Шрека для эллипсоидов. Продолжительность жизни животных определяли со дня трансплантации

опухоли. При проведении исследований соблюдали международные правила гуманного обращения с лабораторными животными.

Перед началом эксперимента и на его этапах определяли двигательную активность животных с помощью теста «открытое поле» [7]. Для этого использовали компьютеризированную установку «Открытое поле» TS0501 типа «ринг» (ООО «НПК Открытая Наука», г. Красногорск). Различные элементы двигательной активности фиксировали в течение 5 мин. Оценивали горизонтальную и вертикальную двигательную активность в целом, вычисляя показатель общей двигательной активности животных как сумму числа пересечений квадратов в центре, числа пересечений квадратов во второй трети площади поля, числа пересечений квадратов на периферии, а также количества стоек с опорой на стену и стоек без опоры на стену. При этом отмеченные до начала эксперимента значения показателя общей двигательной активности учитывали при распределении животных по группам для обеспечения межгруппового сходства в относительном числе крыс с «высокими», «умеренными» и «низкими» значениями показателя.

Изучение адаптационного статуса подопытных крыс проводили с помощью гематологических показателей характера и напряженности общих неспецифических адаптационных реакций организма (АР) [4, 8]. Цитологический анализ крови проводили раз в неделю с помощью гемоанализатора «Exigo EOS vet» (Boule Medical A.B., Швеция). Наблюдение за экспериментальными животными осуществляли в течение 4 нед до трансплантации карциномы Герена и 2 мес после перевивки опухоли вплоть до гибели последнего животного.

При статистической обработке полученных результатов использовали стандартный пакет программ «Statistica 6». Для описания и оценки межгрупповых и внутригрупповых различий применяли коэффициент вариации (CV), критерии Вилкоксона–Манна–Уитни и t-критерий Стьюдента (для сравнения долей).

Результаты и обсуждение

Изучение поведения животных с помощью теста «открытое поле» до начала эксперимента позволило выделить три диапазона значения показателя общей двигательной активности, соответствовавших низкому (13–15), среднему (40–74) и высокому (88–110) уровням. Соотношение числа животных с разным уровнем двигательной активности составило 5:15:9. Показатели, полученные через 4 нед после операции, накануне трансплантации опухоли, свидетельствовали об отсутствии заметного изменения двигательной активности в контрольных группах и снижении показателя (до 2–6 раз в большинстве случаев) у крыс с ПСН по сравнению с уровнем их двигательной активности до операции ($p < 0,001$). При этом не было выявлено

особенностей в степени снижения данного показателя у животных с разным уровнем двигательной активности. Выраженное снижение показателя двигательной активности в основной группе могло указывать на развитие хронического нейрогенного болевого синдрома, обусловленного ПСН.

Изучение динамики злокачественного роста в экспериментальных группах позволило выявить изменения, вызванные хирургическим вмешательством и ПСН. Через 2 нед после трансплантации опухоли, до начала гибели животных, при сходстве минимальных размеров опухолей в исследованных группах было отмечено увеличение диапазона значений объема карциномы Герена у животных в группах с ПСН и с ложной операцией в 1,5 раза по сравнению с диапазоном значений этого показателя в контрольной группе (табл. 1). При этом величина коэффициентов вариации размеров опухоли во всех группах превышала 33 %, что свидетельствовало о неоднородности соответствующих выборок и, очевидно, отражало внутригрупповые различия в темпах роста карциномы Герена на рассматриваемом этапе. Если у животных, подвергнутых ложной операции и ПСН, такую особенность роста можно было бы связать с индивидуальными реакциями организма на проведенные вмешательства, то в отношении крыс контрольной группы вопрос о возможных причинах такой «неравномерности» развития опухоли оставался без ответа.

Через 3,5 нед после перевивки и спустя несколько дней после первых случаев гибели животных в группе с ПСН наблюдалось еще более выраженное увеличение диапазона размеров опухоли (в 2,4 раза) по сравнению с показателем в контрольной группе. Это было обусловлено как случаями более быстрого, так и случаями более медленного по сравнению с отмеченным в контрольной группе роста карциномы Герена. Именно у животных с ПСН на рассматриваемом этапе встречались опухоли минимального (20 см^3) и максимального (93 см^3) размеров (табл. 1). В группе животных с ложной операцией минимальный размер опухоли (21 см^3) практически совпадал с этим показателем при ПСН, а максимальный размер был таким же, как в контрольной группе, то есть заметно ниже (в 1,4 раза), чем при ПСН. На рассматриваемом этапе значения коэффициентов вариации объема опухоли в исследованных группах ($\geq 33 \%$) свидетельствовали о неоднородности показателя у животных с ПСН и ложной операцией, тогда как значение коэффициента вариации в контрольной группе опустилось несколько ниже критического значения (табл. 1).

Спустя 4,5 нед после трансплантации, после дальнейшей гибели животных диапазон изменения размеров опухолей и значения коэффициента вариации в контрольной группе значительно снизились по сравнению с предыдущим этапом – с 28 до 10 %. При этом в двух других группах, напротив, размах вариации заметно увеличился, и

вариабельность объема карциномы Герена оставалась высокой (табл. 1). У значительной части прооперированных крыс темпы роста опухоли были выше, чем в контроле, не менее чем у 30 % животных групп с ложной операцией и с ПСН размеры карциномы Герена превышали 100 см³, тогда как в контрольной группе такие случаи не наблюдались (табл. 1). В то же время у отдельных прооперированных животных (по 2 случая в группе с ложной операцией и группе с ПСН) отмечено торможение роста опухоли, что выражалось в снижении объема карциномы Герена более чем в 1,5 раза по сравнению с минимальными размерами опухоли в контрольной группе (табл. 1).

Минимальная и максимальная продолжительности жизни самцов контрольной группы состави-

ли соответственно 20 и 38 дней. При этом размеры карциномы Герена накануне гибели животных варьировали в широком диапазоне (от 26 до 117 см³), демонстрируя высокую вариабельность указанного показателя (CV – 43 %). Высокой вариабельностью отличались размеры опухолей накануне гибели животных в группах с ложной операцией и с ПСН, CV – 40 и 37 %. При этом размах вариации данного показателя в этих группах в 1,2 и 1,6 раза превышал диапазон контрольных значений, а максимальные размеры карциномы Герена в 1,3 и 1,5 раза были выше максимальных значений в контрольной группе (табл. 1).

Обращал на себя внимание неоднозначный характер связи темпов роста опухоли и продолжительности жизни прооперированных животных.

Таблица 1/Table 1

Особенности роста карциномы Герена и продолжительность жизни крыс-опухоленосителей при односторонней перевязке седалищного нерва и ложной операции
Features of the Guerin's carcinoma growth and the lifespan of tumor-bearing rats with unilateral sciatic nerve ligation and false operation

Показатели/Группы Indicators/Groups			Контроль/ Control (n=6)	Ложная опера- ция/ False operation (n=7)	ПСН/SNL (n=16)
2 нед после транс- плантации опухоли/ 2 weeks after tumor transplantation	Размеры опухоли/ Tumor size	Размах вариации (границы диапазона)/ Range (range limits)	16 (12–28)	24 (12–36)	25 (12–37)
		± m, см ³ :	20,0 ± 3,2	19,1 ± 3,3	24,5 ± 2,1
		CV, %	39	45	34
		Павшие животные/Mortality	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
3,5 нед после транс- плантации опухоли/ 3.5 weeks after tumor transplantation	Размеры опухоли/ Tumor size	Размах вариации (границы диапазона)/ Range (range limits)	30 (37–67)	46 (21–67)	73 (20–93)
		± m, см ³ :	53,6 ± 7,5	35,7 ± 9,4	56,2 ± 5,2
		CV	28 %	59 %	33 %
		Павшие животные/ Mortality	17 (1)	14 (1)	12 (2)
4,5 нед после транс- плантации опухоли/ 4.5 weeks after tumor transplantation	Размеры опухоли/ Tumor size	Размах вариации (границы диапазона)/ Range (range limits)	16 (79–95)	102 (36–138)	91 (48–139)
		± m, см ³ :	86,7 ± 4,9	82,3 ± 17,4	98,7 ± 11,2
		CV	10 %	47 %	32 %
	Животные с опухолями объемом более 100 см ³ / Animals with a tumor size of more than 100 cm ³		0	2 (33 %)•	3 (33 %)•
Накануне гибели/ On the eve of death		Павшие животные/Mortality	2 (33 %)	1 (14 %)••	7 (44 %)
	Размеры опухоли/ Tumor size	Размах вариации (границы диапазона)/ Range (range limits)	91 (26–117)	120 (30–150)	144 (36–180)
		± m, см ³ :	77,5 ± 22,2	109,0 ± 21,6	106,0 ± 10,1
		CV	43 %	40 %	37 %
Продолжительность жизни после трансплантации опухоли, сут/ Lifespan after tumor transplantation, days	Животные с опухолями объемом более 100 см ³ / Animals with a tumor size of more than 100 cm ³		1 (17 %)	4 (57 %)•	11 (69 %)•
Животные с продолжительностью жизни более 38 сут/ Animals with a lifespan of more than 38 days			0	3 (43 %)•	7 (44 %)•

Примечания: ПСН – перевязка седалищного нерва; CV – коэффициент вариации; • – значимые различия по сравнению с контрольной группой (p<0,05); • – значимые различия по сравнению с группой ПСН (p<0,05–0,01). Критерий Вилкоксона–Манна–Уитни, t-критерий Стьюдента (сравнение долей).

Notes: SNL – sciatic nerve ligation; CV – the coefficient of variation; • – it differs from the values in the control group (p <0.05); • – it differs from the values in the SNL group (p<0.05–0.01); Wilcoxon–Mann–Whitney test, Student's t-test (comparison of shares).

Так, несмотря на случаи ускорения роста опухоли при ПСН и ложной операции, более чем у 40 % животных этих групп наблюдалось увеличение продолжительности жизни относительно максимального значения этого показателя в группе контроля (38 дней) – до 40–64 дней от трансплантации опухоли (табл. 1). Таким образом, в группах с ПСН и ложной операцией гибель некоторых животных наступала в более поздние сроки и при более значительных размерах карциномы, чем у крыс, не подвергавшихся оперативному вмешательству и перевязке седалищного нерва.

Полученный результат отличался от описанного другими авторами эффекта двусторонней перевязки седалищного нерва у мышей-самок линии C57BL/6 с перевивной меланомой B16/F10, заключавшегося в ускорении злокачественного роста и метастазирования, а также в снижении продолжительности жизни животных [9]. Очевидно, болевое воздействие при односторонней ПСН было существенно слабее, чем при двусторонней ПСН. Можно предположить, что в ряде случаев, обусловленных индивидуальной чувствительностью и особенностями системной регуляции, когда одностороннее хирургическое вмешательство и ПСН не достигали интенсивности стрессогенных факторов, имела место некоторая активизация регуляторных процессов. Это приводило к ослаблению системного повреждающего влияния опухоли на организм и даже у отдельных животных

могло вызвать мобилизацию противоопухолевых механизмов, проявившуюся в торможении роста карциномы Герена. На правочерность данного предположения указывает обнаруженная связь между динамикой адаптационного статуса перед перевивкой карциномы Герена и последующим развитием опухоли и продолжительностью жизни крыс-опухоленосителей (табл. 2).

Так, случаи перехода напряженных антистрессорных АР спокойной и повышенной активации в АР стресс при снижении уровня гемоглобина более чем на 10 % накануне трансплантации опухоли в дальнейшем характеризовались низкой продолжительностью жизни (20–33 дня) при умеренных или быстрых темпах роста опухоли. Животные, у которых по гематологическим показателям было отмечено улучшение характеристик АР при высоком уровне гемоглобина (174 г/л и более), в дальнейшем отличались продолжительностью жизни, превышавшей максимальное значение этого показателя в группе контроля (табл. 2). При этом темпы роста опухоли у таких крыс могли не отличаться от показателей у животных с низкой продолжительностью жизни. В наиболее благоприятных случаях, при торможении роста карциномы Герена, в период до трансплантации опухоли, наблюдалось развитие стойкой АР повышенной активации с наименее выраженными признаками напряженности и наиболее высоким уровнем лимфоцитов (до 80 %). У таких животных отмечено

Таблица 2/Table 2

Изменение характеристик общих неспецифических адаптационных реакций организма до трансплантации карциномы Герена у крыс групп с ложной операцией и перевязкой седалищного нерва, отличавшихся продолжительностью жизни и динамикой опухолевого процесса

Changes in the characteristics of general nonspecific adaptive reactions of the body before the transplantation of Guerin's carcinoma in rats of groups with a false operation and sciatic nerve ligation, differing in lifespan and dynamics of tumor size

Изменение продолжительности жизни (ПЖ) и особенности развития опухоли/ Change of lifespan and features of tumor development	Характеристики АР/ AR characteristics	Динамика уровня гемоглобина в крови/ Dynamics of hemoglobin level
Снижение ПЖ при быстром или умеренном росте опухоли/Reduction of the lifespan with rapid or moderate tumor growth	Напряженные СА/ПА (моноцитоз)→Стр/ Tensioned CA/EA (monocytosis)→Stress	Снижение на 11–14 %/ Decrease by 11–14 %
Увеличение ПЖ при быстром или умеренном росте опухоли/ Increase in the lifespan with rapid or moderate tumor growth	Улучшение характеристик АР: снижение выраженности признаков напряженности, случаи перехода Тр в ПА/Improving the characteristics of AR: reducing the severity of signs of tension, cases of transition TR to EA	Преимущественно высокий/ Mostly high level
Увеличение ПЖ при торможении роста опухоли/ The increase in the lifespan because of the inhibition of tumor growth	Стойкая ПА при относительном числе лимфоцитов до 80 % Stable EA with relative number of lymphocytes up to 80 %	Снижение на 5–7 % при исходном уровне более 170 г/л ■ Decrease by 5–7 % at the initial level of more than 170 g/l ■

Примечания: ПЖ – продолжительность жизни; АР – общие неспецифические адаптационные реакции, СА – АР спокойной активации, ПА – АР повышенной активации, Тр – АР тренировки, Стр – АР стресс; ■ – отличается от значений, отмеченных при снижении ПЖ ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента).

Notes: AR – general non-specific adaptational reactions, CA – AR of calm activation, EA – AR of elevated activation, TR – AR of training, stress – AR stress; ■ – it differs from the values marked in the cases of decrease in lifespan ($p < 0.05$, Student's t-Test).

незначительное (до 7 %) уменьшение исходно высокого уровня гемоглобина перед перевивкой опухоли, менее выраженное по сравнению со снижением этого показателя у крыс с минимальной продолжительностью жизни (табл. 2).

Представлял интерес вопрос о причинах весьма значительной вариабельности исследованных показателей у подопытных животных. При анализе индивидуальных характеристик крыс-опухоленосителей до начала эксперимента была отмечена выраженная внутригрупповая разница в массе тела. Несмотря на близкие (в пределах 1 мес) сроки рождения животных, по достижении ими возраста 6 мес проявились четкие различия в размерах и массе тела крыс-самцов. Таким образом, в каждой из групп можно выделить две подгруппы животных. Подгруппа 1 включала особей весом 300–340 г, в подгруппу 2 вошли более крупные животные – весом 390–480 г. При этом в состав подгруппы 1 входило 3–9 крыс, в состав подгруппы 2 – 3–7 животных. Известно, что у крыс рост тела при прочих равных условиях может отражать темпы старения животных [10, 11]. Различия в темпах старения, обусловленное особенностями системной регуляции и метаболизма [11–13], могло оказать влияние на состояние организма и динамику злокачественного процесса. Справедливость этого предположения подтверждена результатами сравнения исследованных показателей у крыс разных подгрупп. В табл. 3 представлены сведения о внутригрупповых различиях продолжительности

жизни и размеров карциномы Герена через 2 нед после трансплантации опухоли – до начала гибели животных в исследованных группах.

В контрольной группе и группе с ложной операцией особи с разными темпами старения отличались по исследованным показателям. В контрольной группе продолжительность жизни крыс подгруппы 2 была на 17–85 % меньше минимальной ПЖ в подгруппе 1. При этом спустя 2 нед после трансплантации карциномы Герена, размеры опухоли у крыс подгруппы 2 были почти в 2 раза больше, чем в подгруппе 1 (табл. 3). Аналогичное соотношение отмечено и в группе с ложной операцией. У этих животных различия в продолжительности жизни оказались еще более выраженными (табл. 3). Крысы подгруппы 1 отличались максимальной продолжительностью жизни (до 64 сут), а также снижением размеров карциномы Герена в 1,9 раза по сравнению с подгруппой 2 (табл. 3). Таким образом, соотношение размеров опухоли и продолжительности жизни у животных подгрупп 1 и 2 в обеих рассматриваемых группах указывало на снижение противоопухолевой резистентности организма у крыс с повышенными темпами старения.

Иная картина наблюдалась у животных с ПСН, у которых значения рассматриваемых показателей в разных подгруппах в значительной степени «перекрывались» (табл. 3). Кроме того, в данной группе крысы подгруппы 1 отличались высокой вариабельностью размеров опухоли (CV 36 %),

Таблица 3/Table 3

Размеры карциномы Герена через 2 нед после трансплантации опухоли и продолжительность жизни у крыс исследованных групп с разными темпами старения

The size of Guerin's carcinoma 2 weeks after tumor transplantation and lifespan in rats of the studied groups with different aging rates

Группы/ Groups	Подгруппы/ Subgroups	Размеры опухоли через 2 нед после ее трансплантации Tumor size 2 weeks after transplantation		Продолжительность жизни после трансплантации опухоли (диапазон значений), сут/ Lifespan after tumor transplantation, (range of values), days
		± m, cm ³	CV	
Контроль/ Control	1 (n=3)	13,7 ± 1,7*	17 %	37–38* (1)
	2 (n=3)	27,0 ± 1,4	7 %	20–32▲ (12)
Ложная операция/ False operation	1 (n=3)	13,3 ± 0,9T*	9 %	53–64*▲ (11)
	2 (n=4)	25,2 ± 5,8	40 %	20–39 (19)
ПСН/ SNL	1 (n=9)	23,0 ± 2,9	36 %	23–56 (33)
	2 (n=7)	24,6 ± 3,0	30 %	33–48 (15)

Примечания: ПСН – перевязка седалищного нерва; CV – коэффициент вариации; * – отличается от значений в подгруппе 2 той же группы, $p < 0,05$; T* – отличается от значений в подгруппе 2 той же группы ($p < 0,1$; тенденция); ▲ – отличается от значений в подгруппе 2 группы ПСН ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона–Манна–Уитни).

Notes: SNL – sciatic nerve ligation; CV – the coefficient of variation; * – it differs from the values in subgroup 2 of the same group ($p < 0.05$); T* – it differs from the values in subgroup 2 of the same group ($p < 0.1$; statistical trend); ▲ – it differs from the values in subgroup 2 of the SNL group ($p < 0.05$, Wilcoxon-Mann-Whitney test).

тогда как у животных контрольной группы и крыс, подвергнутых ложной операции, в подгруппах 1 варибельность размеров опухолей была соответственно средней (CV 17 %) и слабой (CV 9 %). Диапазон значений продолжительности жизни животных с ПСН подгруппы 1 (33 дня) в 3 раза и более превышал соответствующие показатели у крыс с ложной операцией (11 дней) и животных контрольной группы (1 день) (табл. 3). Более того, если в группе с ложной операцией продолжительность жизни, превышавшая максимальный показатель в контрольной группе, была характерна только для крыс подгруппы 1, то в группе с ПСН такие животные были отмечены также и в подгруппе 2. Кроме того, одно из двух животных группы с ПСН, у которых было отмечено временное торможение роста опухоли, относилось к подгруппе 2. Очевидно, такие различия между контрольными группами и группой с ПСН могли быть обусловлены формированием болевого синдрома, выраженность которого определялась индивидуальной чувствительностью крыс. Следует также заметить, что в рассматриваемой группе не было отмечено прямой зависимости развития опухоли и продолжительности жизни животных от степени снижения двигательной активности через 4 нед после ПСН. В частности, две крысы, у которых наблюдалось торможение роста карциномы Герена, весьма значительно различались по выраженности снижения данного показателя, кратность которого в этих двух случаях составляла соответственно 2 раза и более 6 раз.

Таким образом, изменения в организме животных с ПСН определялись комбинированным влиянием болевого воздействия, опухолевого роста и особенностями нейроэндокринной и иммунной регуляции, включавшей звенья, определяющие скорость процессов старения. При этом у отдельных животных ограниченное болевое воздействие могло способствовать активизации системных механизмов противоопухолевой резистентности за счет развития антистрессорных АР [4, 5]. Однако в большинстве случаев, как и в группе с ложной операцией, это приводило не к ингибированию роста

опухоли, а к адаптации организма к злокачественному процессу. Вопрос о конкретных механизмах такой адаптации остается открытым.

Заключение

Описаны изменения в состоянии крыс-опухоленосителей, отличавшихся темпами старения и адаптационным статусом, обусловленные хирургическим вмешательством и перевязкой седалищного нерва. Влияние односторонней перевязки седалищного нерва отличалось от однонаправленных проопухолевых эффектов, выявленных ранее в эксперименте при двухсторонней перевязке седалищного нерва [9]. Показано, что четко выраженное негативное влияние процессов старения на состояние крыс с карциномой Герена может быть модифицировано хирургическим и ноцицептивным воздействием ограниченной интенсивности (менее выраженным по сравнению с условиями двухсторонней перевязки седалищного нерва). Хирургическое вмешательство, не завершившееся перевязкой седалищного нерва (ложная операция), способно усилить различия, обусловленные процессами старения, за счет активизации адаптационных механизмов у животных с более низкими темпами старения. Хирургическое воздействие в комбинации с перевязкой седалищного нерва оказывало разнонаправленное влияние на состояние крыс-опухоленосителей разных подгрупп, очевидно, зависевшее от индивидуальной болевой чувствительности и особенностей системной регуляции животных, что нивелировало различия, ассоциированные с темпами старения. Полученные результаты отражают сложную связь между системными процессами, обусловленными старением, хронической болью и онкогенезом, и свидетельствуют о большом значении индивидуальных особенностей нейроэндокринной и иммунной регуляции. Нуждается в выяснении вопрос о механизмах адаптации к злокачественному процессу, способствующей сохранению жизнеспособности организма при продолжающемся росте опухолей и достижении ими крупных размеров.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vasilenko A.M., Ivanovskii O.G., Koptelov O.V., Metaksa E.E., Zakharova L.A. Correlation of pain sensitivity and humoral immune response in mice exposed to thermal stimulation. *Biull Eksp Biol Med.* 1995 Apr; 119(4): 405–8.
2. Gilron I., Baron R., Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90(4): 532–45. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.01.018.
3. Zoukr I., Karshikoff B. Lifetime Modulation of the Pain System via Neuroimmune and Neuroendocrine Interactions. *Front Immunol.* 2017 Mar 13; 8: 276. doi: 10.3389/fimmu.2017.00276.
4. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону, 1990. 223 с. [Garkavi L.Kh., Kvakina E.B., Ukolova M.A. Adaptive reactions and body resistance. Rostov-on-Don, 1990. 223 p. (in Russian)].
5. Zhukova G.V., Shikhliarova A.I., Soldatov A.V., Barteneva T.A., Petrosian V.I., Gudtskova T.N., Bragina M.I., Polozhentsev O.E., Sheiko E.A., Maschenko N.M., Shirnina E.A., Zlatnik E.Y., Kurkina T.A. Some Approaches to Activation of Antitumor Resistance Mechanisms and Func-

tional Analogs in Categories of Synergetics. *Biofizika.* 2016 Mar-Apr; 61(2): 359–73.

6. Bennett G.J. An animal model of neuropathic pain: a review. *Muscle Nerve.* 1993 Oct; 16(10): 1040–8. doi: 10.1002/mus.880161007.

7. Grabovskaya, S.V., Salyha Y.T. Do Results of the Open Field Test Depend on the Arena Shape? *Neurophysiology* (2014) 46 (4): 376–380. doi: 10.1007/s11062-014-9458-x.

8. Selye H. Thymus and adrenals in the response of the organisms to injuries and intoxication. *Brit. J. Exp. Path.* 1936; (17): 234–248.

9. Кут О.И., Франциянц Е.М., Котиева И.М., Каплиева И.В., Трепятаки Л.К., Бандовкина В.А., Розенко Л.Я., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А. Некоторые механизмы повышения злокачественности меланомы на фоне хронической боли у самок мышей. *Российский журнал боли.* 2017; 53(2): 14–20. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kotieva I.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bandovkina V.A., Rozenko L.Ya., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A. Some mechanisms of increasing malignancy of b16/f10 melanoma in female mice with chronic pain. *Russian Journal of Pain.* 2017; 53(2): 14–20. (in Russian)].

10. Holloszy J.O. Mortality rate and longevity of food-restricted exercising male rats: a reevaluation. J Appl Physiol (1985). 1997 Feb; 82(2): 399–403. doi: 10.1152/jappl.1997.82.2.399.

11. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб., 2008. Т. 2. 434 с. [Anisimov V.N. Molecular and physiological mechanisms of aging. Saint-Petersburg, 2008. Vol. 2. 434 p. (in Russian)].

12. Shaw A.C., Goldstein D.R., Montgomery R.R. Age-dependent dysregulation of innate immunity. Nat Rev Immunol. 2013 Dec; 13(12): 875–87. doi: 10.1038/nri3547.

13. Weir H.J., Mair W.B. SnapShot: Neuronal Regulation of Aging. Cell. 2016 Jul 28; 166(3): 784–784.e1. doi: 10.1016/j.cell.2016.07.022.

Поступила/Received 30.05.2019
Принята в печать/Accepted 28.06.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: onko-sekretar@list.ru. SPIN-код: 1728-0329. Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Жукова Галина Витальевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ИЛЦ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: galya_57@mail.ru. SPIN-код: 1887-7415. Researcher ID (WOS): Y-4243-2016. Author ID (Scopus): 7005456284.

Шихлярова Алла Ивановна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник ИЛЦ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6271-0717. ORCID: 0000-0003-2943-7655.

Гончарова Анна Сергеевна, кандидат биологических наук, руководитель ИЛЦ, «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 7322-5589. ORCID: 0000-0003-0676-0871.

Ткачев Сергей Юрьевич, младший научный сотрудник ИЛЦ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9959-4082. ORCID: 0000-0002-8436-7250.

Протасова Татьяна Пантелеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ИЛЦ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4542-3588. ORCID: 0000-0001-6364-1794.

Лукбанова Екатерина Алексеевна, младший научный сотрудник ИЛЦ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4078-4200. ORCID: 0000-0002-3036-6199.

Миндарь Мария Вадимовна, младший научный сотрудник, ИЛЦ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 5148-0830. ORCID: 0000-0001-8734-9210.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кит Олег Иванович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Жукова Галина Витальевна: разработка концепции научной работы, анализ литературы, написание текста статьи, сбор и обработка данных.

Шихлярова Алла Ивановна: сбор и обработка данных, разработка дизайна исследования, анализ научной работы.

Гончарова Анна Сергеевна: разработка дизайна исследования, написание черновика рукописи.

Ткачев Сергей Юрьевич: сбор и обработка данных, анализ литературы.

Протасова Татьяна Пантелеевна: сбор и обработка данных, литературный обзор.

Лукбанова Екатерина Алексеевна: сбор и обработка данных, написание черновика рукописи.

Миндарь Мария Вадимовна: сбор и обработка данных, написание черновика рукописи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Марине Игоревне Брагиной и Елене Алексеевне Ширниной за помощь в проведении экспериментальных исследований.

ABOUT THE AUTHORS

Oleg I. Kit, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of RAS, Honored Physician of the Russian Federation, General Director of National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: onko-sekretar@list.ru. Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Galina V. Zhukova, DSc, Chief Researcher of the Test Laboratory Center, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: galya_57@mail.ru. Researcher ID (WOS): Y-4243-2016. Author ID (Scopus): 7005456284.

Alla I. Shikhliarova, DSc, Professor, Chief Researcher of the Test Laboratory Center, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-2943-7655.

Anna S. Goncharova, PhD, Head of the Test Laboratory Center, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-0676-0871

Sergey Yu. Tkachev, Junior Researcher of the Test Laboratory Center, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-8436-7250

Tatyana P. Protasova, PhD, Senior Researcher of the Test Laboratory Center, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0001-6364-1794

Ekaterina A. Lukbanova, Junior Researcher of the Test Laboratory Center, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-3036-6199

Maria V. Mindar, Junior Researcher of the Test Laboratory Center, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0001-8734-9210.

AUTHOR CONTRIBUTION

Oleg I. Kit: study analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Galina V. Zhukova: study conception, literature review, data collection and analysis, writing of the manuscript.

Alla I. Shikhliarova: data collection and analysis, study design, study analysis.

Anna S. Goncharova: study design, drafting of the manuscript.

Sergey Yu. Tkachev: data collection and analysis, literature review.

Tatyana P. Protasova: data collection and analysis, literature review.

Ekaterina A. Lukbanova: data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Maria V. Mindar: data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgment

The authors are grateful to Marina Igorevna Bragina and Elena Alekseevna Shirnina for help in conducting experimental studies.