

Влияние некоторых модуляторов метаболизма полиаминов на морфологическую картину гибели клеток перевивной карциномы молочной железы Ca-755 мышей

А.А.Орловский

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е.Кавецкого НАН Украины
Киев, Украина

Целью исследования было изучить влияние естественных и синтетических ингибиторов биосинтеза полиаминов — экстракта зеленого чая (ЭЗЧ) и α -дифторметилорнитин (α -ДФМО) — по отдельности и в сочетании на морфологическую картину клеточной смерти в экспериментальных опухолях молочной железы. Использовались методы экспериментальной онкологии, микроскопическое исследование гистологических препаратов опухолей, окрашенных гематоксилин-эозином и по Фельгену. Если α -ДФМО лишь увеличивал частоту апоптоза и аутофагальной дегенерации (АФД) клеток опухоли и нарушал сегрегацию участков ткани, где наблюдались эти формы клеточной смерти, то ЭЗЧ резко стимулировал некий особый вариант клеточной смерти, не укладывающийся в морфологические картины апоптоза и АФД. При сочетанном действии α -ДФМО и ЭЗЧ эти три варианта клеточной смерти (и, следовательно, соответствующие им пути сигнальной трансдукции) оказывались взаимно конкурентными и ослабляли друг друга, что в сумме выразилось в ослаблении противоопухолевого эффекта каждого из этих агентов.

Ключевые слова: экспериментальная карцинома молочной железы, патоморфология, клеточная смерть, полиамины, ингибиторы метаболизма полиаминов.

ВВЕДЕНИЕ

Широко известен [1, 2] эффект торможения роста опухолей различного гистогенеза под

действием синтетических ингибиторов биосинтеза и интерконверсии полиаминов, в частности, такого ингибитора орнитиндекарбоксилазы (ОДК), ключевого фермента биосинтеза полиаминов, как α -ДФМО, и такого ингибитора ОДК и полиаминоксидазы (ПАО), как полигексаметиленгуанидин (ПМГ). Некоторые природные соединения, такие как полифенолы зеленого чая (ПФЗЧ), также способны ингибировать биосинтез и интерконверсию полиаминов в клетках экспериментальных опухолей молочной железы [3], значительно снижая экспрессию ОДК и активность ПАО в этих клетках. Вместе с тем сочетанное введение ПФЗЧ и синтетических ингибиторов биосинтеза полиаминов далеко не во всех случаях приводило к взаимному усилению их противоопухолевого действия. Так, при сочетании ПФЗЧ и ПМГ действительно наблюдалась суммация противоопухолевого эффекта этих агентов по отношению к перевивной карциносаркоме Уокер молочной железы крыс [3]. Однако при сочетании ПФЗЧ и α -ДФМО на той же модели эти агенты, по отдельности вызывавшие выраженное торможение роста опухолей, проявили взаимный антагонизм, так что масса опухолей на момент забоя животных в группе с сочетанным воздействием оказалась практически идентична контрольной [4]. Сходные результаты были нами получены и в серии из шести опытов на модели перевивной карциномы Ca-755 молочной железы мышей. В этих опытах совместная противоопухолевая активность α -ДФМО и ЭЗЧ если и не равнялась нулю, то во всяком случае была не выше меньшей из активностей этих агентов, примененных по отдельности. Хотя различия между отдельными группами животных далеко не в каждом отдельном опыте этой серии были статистически значимы по *t*-критерию Стьюдента,

достоверность этого утверждения, вычисленная по всей серии в целом с помощью точного метода Фишера, составила более 98%.

Целью работы было исследовать характер влияния ПФЗЧ и α -ДФМО по отдельности и в сочетании на морфологическую картину клеточной смерти в экспериментальных опухолях молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гистологические образцы опухолей были получены в одном из опытов серии, проведенной на мышцах с перевивной карциномой Са-755. Опыт проводили на половозрелых мышцах-самках линии С57В1/6. Животные были разделены на четыре группы. Первая контрольная — мыши, которым перевивали карциному Са-755 и не проводили никаких дальнейших воздействий; вторая — мыши с карциномой Са-755, получавшие (вместо питьевой воды) экстракт зеленого чая, изготовленный по технологии Института биохимии и биотехнологии им. С.Дурмишидзе НАН Грузии, в виде раствора в питьевой воде с концентрацией 1 мг/мл; третья — мыши с карциномой Са-755, получавшие α -ДФМО в виде внутривенных инъекций (500 мг/кг на инъекцию, всего 5 инъекций); четвертая — мыши с карциномой Са-755, получавшие оба вышеуказанных агента. Первую инъекцию ДФМО проводили через 1 сутки после перевивки опухолей, поение ЭЗЧ начинали в день перевивки.

Карциному молочной железы мышей, штамм Са-755, поддерживали пассажами на половозрелых мышцах-самках линии С57В1/6, вводя подкожно на правую дорзолатеральную поверхность тела по 0,2 мл 25% суспензии измельченной опухолевой ткани на мышшь. Для эксперимента перевивку производили таким же образом.

Через 14 суток после перевивки опухолей животных забивали под эфирным наркозом, опухоли взвешивали и отбирали из них образцы ткани для гистологического исследования. Образцы отбирали таким образом, чтобы в каждом из них содержались как участки живой опухолевой ткани, так и участки ткани, находящейся на разных стадиях некробиоза. Образцы фиксировали в 10% нейтральном формалине. После стандартной проводки и заливки в парафиновые блоки с каждого образца получали две серии срезов, одну из которых окрашивали гематоксилин-эозином, другую — по Фельгену.

Поскольку наиболее показательным моментом интересующих нас морфологических кар-

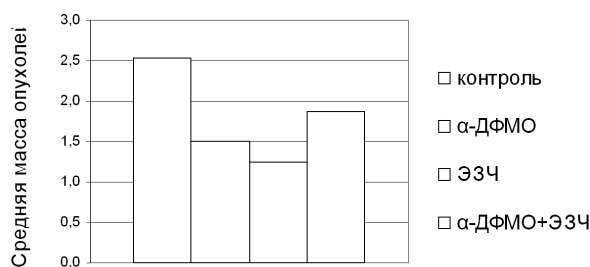


Рис. 1. Типичная картина влияния α -ДФМО и ЭЗЧ по отдельности и при сочетанном введении на среднюю массу опухолей Са-755.

тин клеточной смерти является распределение ДНК в клетке и межклеточных пространствах, мы приводим лишь микрофотографии гистологических препаратов, окрашенных по Фельгену.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Типичная картина влияния α -ДФМО и ЭЗЧ по отдельности и при сочетанном введении на среднюю массу опухолей Са-755 (и, соответственно, на среднюю скорость их роста в течение контрольного периода) показана на рис. 1.

Группы, получавшие α -ДФМО и ЭЗЧ по отдельности, достоверно ($p < 0,05$) отличались от контроля. Группа, получавшая комбинацию α -ДФМО+ЭЗЧ, не имела достоверных отличий по t -критерию Стьюдента ни от одной из остальных групп. Однако подобная картина повторялась в каждом эксперименте серии, что при расчете по точному методу Фишера дало высокий ($p < 0,01$) уровень достоверности гипотезы об антагонизме между α -ДФМО и ЭЗЧ.

В каждом из исследованных гистологических препаратов определяются участки визуально жизнеспособной паренхимы опухоли (в дальнейшем именуемой «паренхима»), резко сегрегированные участки паренхимы с выраженными признаками деструкции и гибели всех клеток данного участка (в дальнейшем именуемые «зонами деструкции» или, в случае очень крупных размеров, «полями деструкции») и стромальные элементы. Вместе с тем в препаратах опухолей животных различных групп можно выделить следующие цитологические и гистологические особенности.

Контрольная группа. При окраске гематоксилин-эозином в каждом из препаратов контрольной группы определяются большей или меньшей величины очаги или участки визуально жизнеспособной опухолевой ткани, которые в разных соотношениях чередуются с различными по величине участками или обширны-

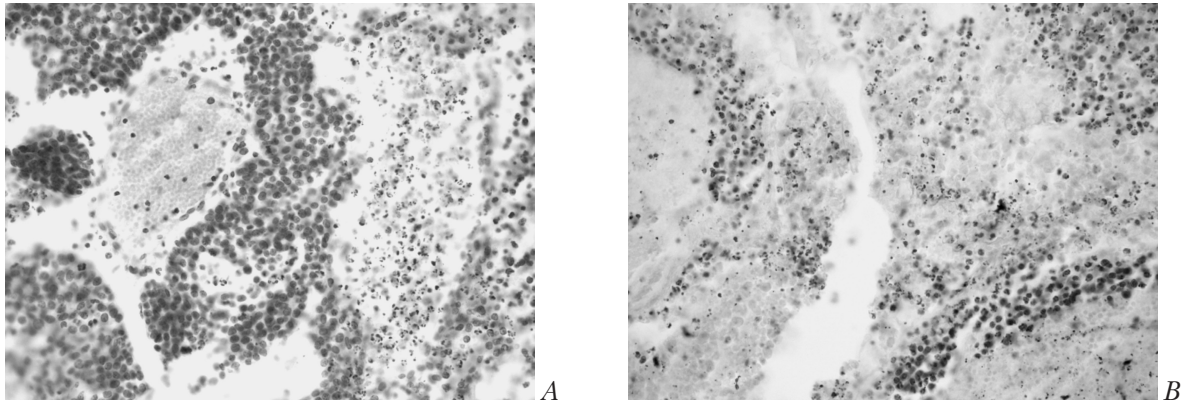


Рис. 2. Гистологические препараты опухолей животных контрольной группы. Окраска по Фельгену. Об.×40. (Описание в тексте).

ми полями опухолевых клеток с деструктивными изменениями — некробиозом и некрозом. Встречаются также кровоизлияния с отложениями гемосидерина. Соотношение доли опухолевых клеток без видимых морфологических изменений и с деструктивными изменениями в разных препаратах не одинаково.

Рост опухоли в основном носит дольковый характер, опухолевые клетки образуют солидные или псевдожелезистые структуры, располагаются довольно компактно в виде небольшой величины очажков и относительно тесно прилегают друг к другу. Встречаются участки, где такие очаги опухолевых клеток сливаются и растут сплошным пластом. В одном из препаратов отмечен рост опухоли по типу инфильтрирующего протокового рака.

Опухолевые клетки располагаются довольно компактно (хотя местами отмечается их сегрегация), имеют округлую овальную форму, умеренно увеличены, отличаются некоторым полиморфизмом. Клетки паренхимы в основном небольшие, с хорошо выраженными ядрами и цитоплазмой. Ядра этих клеток базофильны. Окраска цитоплазмы изменяется от базофильной в толще нормальной паренхимы до эозинофильной в участках гибели клеток (о последних см. ниже). Области нормальной паренхимы чередуются со сравнительно небольшими областями клеток с эозинофильной цитоплазмой. В последних наблюдаются все стадии некробиоза клеток, протекающего по двум механизмам: апоптоза (эозинофильная цитоплазма с сохранной границей и практически без вакуолизации на фоне начинающейся фрагментации базофильного ядра, затем вакуолизация цитоплазмы на фоне выраженного кариорексиса, затем образование детрита); аутофагальной дегенерации (АФД) [5, 6] (сильно вакуолизирующаяся цитоплазма при практиче-

ски неизменном ядре, затем кариолиз без кариорексиса и, наконец, образование детрита).

В эозинофильных областях с АФД контакт между клетками нарушен. Области АФД и апоптоза резко сегрегированы — видимо, вследствие сегрегации компартов с различным локальным балансом цитокинов. В участках некробиотических изменений цитоплазма многих клеток оказывается опустошенной, эозинофильно окрашенной, клетки в большинстве безъядерны.

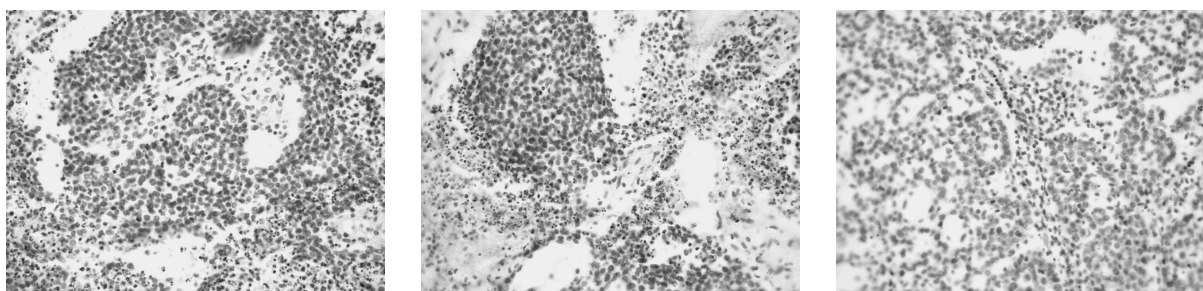
При окраске по Фельгену (рис. 2А, В) наблюдались следующие характерные особенности. В опухолевых клетках, не имеющих признаков деструкции, практически вся окраска сосредоточена в ядрах (цитоплазма практически не видна), просматривается структура хроматина.

В деструктивных полях наблюдаются три типа изменений в клетках:

1. Ядро представляется сохранным, однако цитоплазма диффузно окрашена.
2. Ядро пикнотично и/или фрагментировано, гиперхромно, диффузная окраска цитоплазмы примерно той же интенсивности.
3. Ядро и его фрагменты отсутствуют, диффузная окраска цитоплазмы той же интенсивности или несколько менее выражена.
4. Внеклеточные фрагменты ядер.

Все это в совокупности говорит о выходе ДНК из клеток в двух формах: в виде компактных фрагментов ядер или диффузно. Очевидно, именно таким образом формируются безъядерные, эозинофильно окрашенные остатки клеток, наблюдаемые при окраске гематоксилин-эозином.

Группа животных, получавших только α-ДФМО. При окраске гематоксилин-эозином в гистологических препаратах определяются два вида структурных компонентов с разным характером изменений опухолевых клеток. С одной стороны, это очаговые скопления с со-



А

В

С

Рис. 3. Гистологические препараты опухолей животных, получавших только α -ДФМО. Окраска по Фельгену. Об.×40. Описание в тексте.

лидным характером роста, которые в целом образуют большие структуры типа долек. В таких дольковых структурах клетки несколько больших размеров, чем опухолевые клетки в контрольных препаратах. Отмечается сдвиг ядерно-цитоплазматического отношения в сторону ядра, цитоплазма имеет базофильный оттенок, определяется не везде. Ядра, в отличие от таковых в контроле, как бы гомогенизированы, четкая структура хроматина не просматривается.

Вторым компонентом с иным характером изменений являются крупные очаговые структуры, состоящие из лимфоцитоподобных, компактно лежащих мелких клеток с плохо различимой цитоплазмой и пикнотичными гиперхромными ядрами.

Наряду с этим в исследуемых опухолях определяются поля некробиотических изменений с различной степенью их выраженности, начиная от вакуолизации цитоплазмы до фрагментации ядра, кариорексиса, кариолиза, из-за чего возникают поля эозинофильных клеток, среди которых лишь в некоторых имеются фрагменты хроматина, а остальная часть представлена безъядерной зоной. В некоторых очагах изменения можно трактовать как апоптоз.

Контакт клеток в участках солидного роста менее плотный, чем в контроле, межклеточные промежутки расширены. Местами отмечаются видоизмененные железистые протоки. Островки солидного роста в некоторых участках приобретают округлую форму.

Клетки паренхимы и их ядра крупнее, чем в контроле. Диапазон распределения клеток по степени базофилии-эозинофилии уже, чем в контроле. Наблюдаются признаки дистрофических изменений паренхимы: ядра светлее, чем в контроле, хроматин в них более гомогенный. В паренхиме появляются отдельные клетки с вакуолизацией цитоплазмы при внешне неизменном ядре, т.е. с признаками АФД.

Некоторые участки солидного роста представлены группами клеток с особо увеличенными ядрами, контраст которых с цитоплазмой

значительно ослаблен. Границы клеток в таких участках не просматриваются, так что отдельные клеточные островки выглядят как симпласты. Гибель клеток в таких образованиях протекает по типу апоптоза, т.е. начиная с фрагментации ядер при отсутствии или слабой выраженности вакуолизации цитоплазмы. Следует отметить, что образование симпластов под действием ДФМО наблюдалось нами в культуре клеток аденокарциномы грудной железы человека МСF-7, в результате чего подсчет этих клеток после снятия их с субстрата оказался невозможным.

Как и в контроле, имеются области клеток с резко эозинофильной цитоплазмой, в этих полях имеет место как апоптоз, так и АФД, однако поля апоптоза и АФД часто не сегрегированы.

При окраске по Фельгену (рис. 3А-С) наблюдались следующие характерные особенности. В участках роста ядра существенно просветлены по сравнению с контролем и препаратами опухолей животных, получавших только ЭЗЧ (см. ниже). В отличие от последних наблюдается гораздо меньше клеток без видимых ядер и с диффузно окрашенной цитоплазмой, расположенных в зонах роста. Вместе с тем здесь часто встречаются вкрапления клеток с фрагментированными или пикнотичными гиперхромными ядрами и фрагменты ядер в детрите, т.е. признаки апоптоза.

Разные поля деструкции резко различаются между собой по интенсивности диффузной окраски цитоплазмы при прочих примерно равных условиях. Фрагментации ядер не всегда предшествует их пикноз, довольно часто фрагментируются заметно просветленные ядра. Иногда в ядрах сохраняется лишь узкое краевое кольцо хроматина, остальной же объем таких ядер просветлен. Диффузно окрашенная цитоплазма часто вакуолизована. Все это в совокупности свидетельствует о том, что в одних и тех же полях деструкции гибель клеток происходит как по типу АФД, так и по типу апоптоза.

Группа животных, получавших только ЭЗЧ. При окраске гематоксилин-эозином в исследованных препаратах участки опухолевых клеток

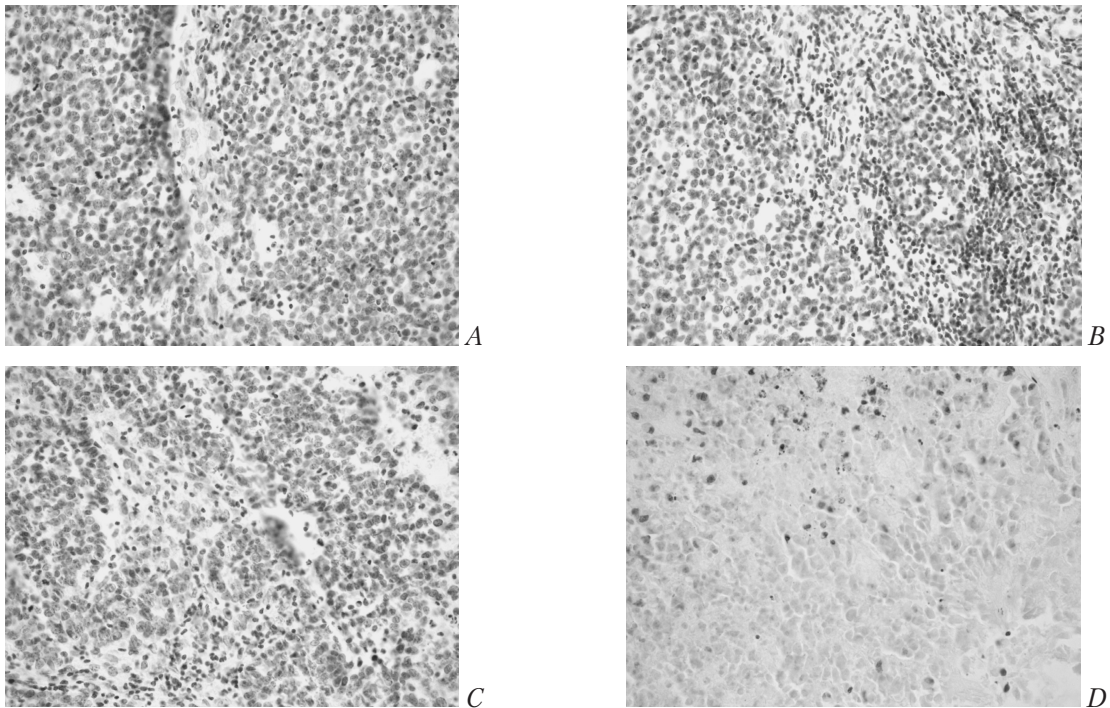


Рис. 4 (А-Д). Гистологические препараты опухолей животных, получавших только ЭЗЧ. Окраска по Фельгену. Об.×40. Описание в тексте.

с солидным характером роста имеют несколько большие размеры, чем в контрольных препаратах. Клетки паренхимы в основном сходны с таковыми в опухолях животных, получавших ДФМО, т.е. несколько увеличены по сравнению с контролем и менее базофильны, но во многих клетках ядра слабо контрастные, цитоплазма содержит резко базофильные гранулы. В других (очень многих) клетках наблюдается фрагментация ядер при слабо выраженной вакуолизации цитоплазмы, т.е. признаки апоптоза. Определяется значительное количество фигур митозов. В то же время, в опухоли имеются поля клеток с некробиотическими изменениями, вплоть до полного исчезновения ядер и образования полей безъядерных клеток, напоминающих рыбью икру. Эти поля обширны (несколько полей зрения при ×40), области заняты крупными или среднего размера резко эозинофильными клетками. Границы таких клеток сохранены, вакуолизация практически отсутствует. Базофильные ядра видны лишь в 1 из 10-20 таких клеток, в остальных же ядра либо лизированы, либо не контрастируют с эозинофильной цитоплазмой. В этих полях имеется и детрит, но в сравнительно небольшом количестве. Таким образом, изменения клеток в этих участках не укладываются в классические морфологические картины апоптоза, АФД или митотической катастрофы (блокады клеточного цикла на стадии G₂/M).

В толще паренхимы встречаются лакуны, в которых находятся резко эозинофильные клетки типа паренхиматозных, измененные по типу АФД, а также детрит. В некоторых из таких полостей присутствуют также гигантские 2-4-ядерные клетки округлой формы.

При окраске по Фельгену (рис. 4А-Д) наблюдались следующие характерные особенности. В одних и тех же участках роста опухолевые клетки без признаков деструкции перемежаются с клетками без видимых ядер и с диффузно окрашенной цитоплазмой. Вместе с тем в таких участках нет признаков фрагментации ядер, зато есть клетки с вакуолизированной цитоплазмой. Следовательно, деструкция клеток в таких участках идет по типу АФД, а не апоптоза.

Зоны деструкции выглядят как в контроле, но занимают гораздо большую площадь.

В зонах роста окраска ядер и цитоплазмы не равномерна. При этом повышение интенсивности окраски цитоплазмы часто бывает значительно меньшим, чем снижение интенсивности окраски ядер, т.е. ДНК выходит из клеток, причем в диффузной форме, поскольку внеклеточные фрагменты ядер не отмечены. Встречаются клетки с пикнотичными гиперхромными ядрами.

Группа животных, получавших и α-ДФМО, и ЭЗЧ. При окраске гематоксилин-эозином видно, что по преимуществу исследованные опухоли сохраняют свою структуру. В одном из наблю-

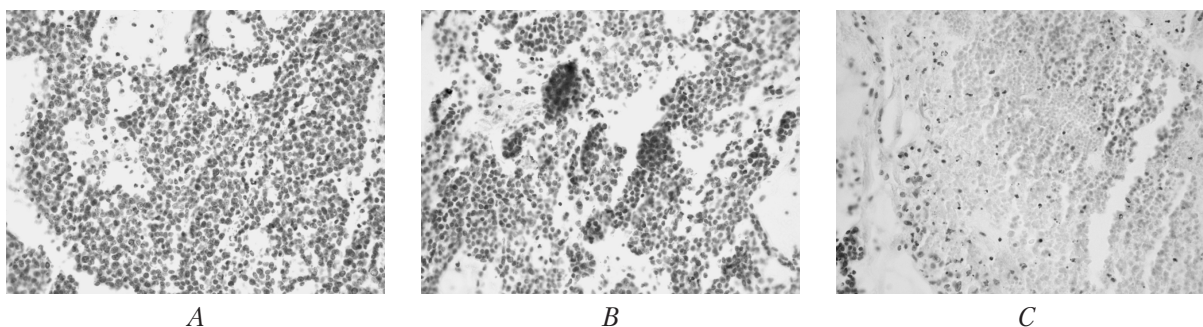


Рис. 5 (А – С). Гистологические препараты опухолей животных, получавших как α -ДФМО, так и ЭЗЧ. Окраска по Фельгену. Об. \times 40. Описание в тексте.

дений, в отличие от контроля, это аденопапиллярный рак с наличием разрастаний опухолевых клеток в крупных протоках (угревидные структуры) и образованием различной величины меньших по размеру солидных структур.

Строма в аденопапиллярном раке хорошо развита, рыхлая, с незначительным отеком, инфильтрирована лимфоцитами, разделяет очаги с наличием папиллярных структур. Опухолевые клетки несколько больших размеров, чем в контрольных препаратах, их внутренняя структура не изменена, имеются митозы. В аденопапиллярном раке отмечается также выраженная сегрегация клеток по сравнению с инфильтрирующим протоковым раком, выявленным в контроле.

В исследованных препаратах этой группы признаки деструктивных изменений в опухолях менее выражены, чем при других видах воздействий.

В одной из двух опухолей гипертрофирована волокнистая соединительная ткань стромы, островки солидного роста более крупные (как в контроле), некоторые из них имеют округлую форму. Цитоплазма клеток паренхимы в этой опухоли имеет тенденцию к эозинофилии.

Клетки паренхимы по размеру несколько крупнее, чем в контроле, но меньше, чем в препаратах после применения α -ДФМО. Грануляция цитоплазмы отсутствует. Ядра клеток в каждом из островков резко различны по оптической плотности (от классических базофильных до почти неразличимых на фоне базофильной же цитоплазмы). В целом базофилия клеток паренхимы примерно соответствует таковой в контроле.

Вместе с тем, подобно препаратам после применения зеленого чая, наблюдаются области (как обширные, так и в виде небольших лакун), занятые резко эозинофильными клетками, в большинстве которых базофильные ядра отсутствуют. Эти области по размерам близки к таковым в контрольных препаратах и значи-

тельно меньше, чем в препаратах опухолей животных, получавших ЭЗЧ.

В препаратах этой группы, при обзорном исследовании процент гибнущих клеток представляется меньшим, чем в двух других опытных группах, но этот вопрос требует количественного исследования.

При окраске по Фельгену (рис. 5А-С) наблюдались следующие характерные особенности. В участках роста, в отличие от опухолей животных, получавших только α -ДФМО, вкрапления апоптотических клеток практически отсутствуют. Очень редко, по сравнению с опухолями животных «чайной» группы, встречаются здесь клетки без видимого ядра и с диффузно окрашенной цитоплазмой.

В участках деструкции (гораздо меньших по размеру, нежели в опухолях животных «чайной» группы) картина подобна наблюдаемой в контрольной и «чайной» группах, но гораздо меньшей интенсивности. Наблюдаются многочисленные случаи постепенного побледнения ядер при сохранении или слабом размывании их контура, т.е. без фрагментации. При этом просветление ядер более выражено, чем усиление окраски цитоплазмы, что свидетельствует о диффузном выходе ДНК из клеток.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное гистологическое исследование показало, что как α -ДФМО, так и экстракт зеленого чая стимулировали гибель клеток в ткани экспериментальных опухолей штамма Са-755, однако характер такой стимуляции был качественно различным. Если α -ДФМО лишь увеличивал частоту апоптоза и аутофагальной дегенерации и нарушал сегрегацию участков ткани, где наблюдались эти формы клеточной смерти, то ЭЗЧ резко стимулировал некий особый вариант клеточной смерти, не укладывающийся в морфологические картины апоптоза и аутофагальной дегенерации. Это наблюдение дает основание пред-

положить, что механизм действия экстракта зеленого чая, в отличие от α -ДФМО, не сводится к ингибированию биосинтеза полиаминов и полиаминзависимых путей сигнальной трансдукции, но включает в себя и некоторые другие пути сигнальной трансдукции. При сочетании действия α -ДФМО и экстракта зеленого чая эти три варианта клеточной смерти (и, следовательно, соответствующие им пути сигнальной трансдукции) оказывались взаимно конкурентными и ослабляли друг друга, что в сумме и выразилось в ослаблении противоопухолевого эффекта каждого из этих агентов.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Автор выражает искреннюю благодарность д.м.н. Л.А.Налескиной за плодотворное обсуждение наблюдаемых гистологических картин, д.б.н. Ю.И.Кудрявцу и сотрудникам руководимого им отдела за помощь в микрофотографировании гистологических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Casero R.A. Jr, Frydman B., Stewart T.M., Woster P.M. Significance of targeting polyamine metabolism as an antineoplastic strategy: unique targets for polyamine analogues // Proc. West. Pharmacol. Soc. — 2005. — Vol.48. — P. 24-30.
2. Залеток С.П. Полиаміни — маркери злякисного росту і мішень для протипухлинної терапії. Автореф. Дис. ... д.мед.н. — К., 2007. — 37 с.
3. Zaletok S.P., Orlovsky A.A., Gogol S.V. et al. Молекулярно-біологічні механізми протипухлинного ефекту рослинних поліфенолів // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. — 2009. — Т4, №3. — С. 96-101.
4. Zaletok S.P., Gulua L., Gogol S.V. et al. Both green tea extract and α -DFMO significantly retard W-256 tumor growth but their signal pathways in the tumor cells are competitive // К основам физического взаимодействия. Научные труды действительных членов Международной академии биоэнерготехнологий. — Вып. 2. — Т.2. — Днепропетровск, 2007. — С. 163-171.
5. Chi S., Kitanaka C., Noguchi K. et al. Oncogenic Ras triggers cell suicide through the activation of caspase-independent cell death program in human cancer cells // Oncogene. — 1999. — V.18. — P.2281-2290.
6. Kitanaka C., Kato K., Sakurada K et al. Increased Ras expression and caspase-independent neuroblastoma cell death: possible mechanism of spontaneous neuroblastoma regression // JNCI. — 2002. — V.94, №5. — P. 358-368.

О.А.Орловський. Вплив деяких модуляторів метаболізму поліамінів на морфологічну картину загибелі клітин перецпелюваної карци-

номи молочної залози Ca-755 мишей. Київ, Україна.

Ключові слова: експериментальна карцинома молочної залози, патоморфологія, клітинна смерть, поліаміни, інгібітори метаболізму поліамінів.

Метою дослідження було вивчення впливу природних та синтетичних інгібіторів біосинтезу поліамінів — екстракту зеленого чаю та α -ДФМО — окремо та сукупно на морфологічну картину клітинної смерті в експериментальних пухлинах молочної залози. Використовували методи експериментальної онкології, мікроскопічне дослідження гістологічних препаратів пухлин, забарвлених гематоксилін-еозином та за Фельгеном. Якщо α -ДФМО лише збільшував частоту апоптозу та аутофагальної дегенерації клітин пухлини та порушував сегрегацію ділянок тканини, де спостерігалися ці форми клітинної смерті, то екстракт зеленого чаю нагально стимулював деякий особливий варіант клітинної смерті, який не вкладається в морфологічні картини апоптозу та аутофагальної дегенерації. При сукупній дії α -ДФМО та екстракту зеленого чаю, ці три варіанти клітинної смерті (і, зрозуміло, відповідні до них шляхи сигнальної трансдукції) виявилися взаємно конкурентними та гальмували один одного, що загалом і проявилось у зменшенні протипухлинного ефекту кожного із цих агентів.

A.A.Orlovsky. Effect of certain modulators of polyamines metabolism on morphological cell death pattern in Ca-755 grafted mouse mammary carcinoma. Kyiv, Ukraine.

Key words: experimental mammary carcinoma, pathomorphology, cell death, polyamines, inhibitors of polyamines metabolism.

Aim was to study effect of certain natural and synthetic inhibitors of polyamines biosynthesis — such as green tea extract (GTE) α -DFMO, used alone or being combined, — on morphological cell death pattern in experimental mammary tumors. Methods was use subcutaneous grafting of Ca-755 carcinoma to C57Bl/6 female mice, tumors weighting 14 days after grafting, microscopic study of tumors histological slides stained with hematoxylin-eosin or by Fölgen's method. Results: α -DFMO only increased frequency of the tumor cells apoptosis and autophagal degeneration (AFD) and disordered segregation of the tissue regions in which these patterns of cell death were observed, but GTE induced some peculiar morphological pattern of cell death being not similar to apoptosis or AFD. If α -DFMO and GTE were combined, these three patterns of cell death (and so cell signaling pathways corresponding to them) were competitive to one another and weakened one another, and this expressed as decreased antitumor effect of each agent.

Надійшла до редакції 25.11.2009 р.