

## СОСТОЯНИЕ ПАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ СПОНТАННЫХ ОПУХОЛЯХ СИСТЕМЫ КРОВИ У МЫШЕЙ

В.Н. Манских

ГОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», г. Москва  
119992, г. Москва, Ленинские горы, стр. 73, e-mail: manskikh@mail.ru

Обнаружена асимметрия поражения ренальных лимфатических узлов у лабораторных мышей (BALB/c) со спонтанными опухолями системы крови (лимфомами и лейкозами): левый орган вовлекался значительно чаще и его поражение (увеличение) было более выраженным по сравнению с правым. Различия не зависели от гистологической формы опухоли и пола. Микроскопическая картина в пораженных лимфатических узлах также не различалась. Вовлечение других лимфатических узлов не проявляло закономерной асимметрии. Вероятно, обнаруженные различия связаны с описанным в литературе феноменом более интенсивного синтеза правым надпочечником глюкокортикоидов по сравнению с левым и, соответственно, большим количеством этих гормонов, оказывающих антипролиферативное действие на клетки лимфом в лимфе, оттекающей в ипсилатеральные лимфатические узлы.

Ключевые слова: спонтанные лимфомы у мышей, функциональная асимметрия, ренальные лимфатические узлы.

STATUS OF PAIR LYMPH NODES IN MICE WITH SPONTANEOUS TUMORS OF HEMATOPOETIC SYSTEM

V.N. Manskikh

*M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow  
Leninskie gory, bild. 73, 119992-Moscow, Russia, e-mail: manskikh@mail.ru*

An asymmetry of renal lymph nodes involvement has been found in laboratory mice (BALB/c) with spontaneous blood neoplasms (lymphomas and leukemias). Left lymph node is more frequently involved and its enlargement (lymphadenopathy) is significantly more expressive in compare to right lymph node. The difference is not related to sex of animals and histological type of neoplasm. Microscopic pictures of the affected right and left lymph nodes also do not demonstrate differences. The involvement of other pair lymph nodes is not shown to be asymmetrical constantly. It seems that the asymmetry of renal lymph nodes involvement is related to more intensive glucocorticoids production by right adrenal gland in compare to left adrenal gland, consequently, higher level of antiproliferative adrenal hormones in lymph which drain from adrenal glands to ipsilateral lymph nodes.

Key words: spontaneous lymphomas in mice, functional asymmetry, renal lymph nodes.

Явление морфологической и функциональной асимметрии парных органов, в том числе и лимфатических узлов, хорошо известно [1, 2]. Исходя из этого, можно ожидать, что асимметрия должна сказываться и на развитии патологических процессов в парных лимфоидных органах, в частности на проявлениях метастатического распространения опухолей. Однако единичные работы на данную тему рассматривают только зависимость право- и левостороннего поражения лимфатических узлов от стороны локализации первичной опухоли [3], тогда как значительно больший интерес представляет вовлечение парных органов при диссеминированном опухолевом процессе.

В настоящей работе представлен анализ поражений парных лимфатических узлов на основе материалов некропсий мышей, погибших от спонтанных неоплазм крови.

**Цель работы** – выяснить существование закономерной асимметрии при развитии диссеминированных опухолей в лимфатических узлах.

### Материал и методы

Были исследованы 213 мышей линии BALB/c (176 самок и 37 самцов, из питомника «Пушино»), погибших от спонтанных лимфом и лейкозов. Мыши содержались в SPF-условиях (в соответствии с этическими требованиями, предъявляемыми к работе с лабораторными животными) до их естественной гибели (возраст животных от 1 года и более); вода и сбалансированный корм давались *ad libitum*. В каждом случае было выполнено тщательное макроскопическое исследование с регистрацией и измерением всех пораженных лимфоидных органов. Для обозначения лимфатических узлов пользовались номенклатурой T. Dunn [4]. В каждом случае из всех пораженных

органов забирались образцы, которые фиксировали 10 % формалином (рН=7,4) и заливали в парафин. Срезы толщиной 4 мк окрашивали гематоксилин-эозином и азур-II-эозином по Гимза. Диагноз устанавливался согласно международным классификациям опухолей у мышей, опубликованным ВОЗ и Bethesda Group [5, 6]. Статистический анализ результатов производился с использованием пакета программ Statistica 6.0 (методами  $\chi^2$ , Манна – Уитни и Краскала – Уоллиса).

### Результаты исследования

Из лимфоидных органов у мышей при опухолях системы крови наиболее часто (почти в 100 % случаев) поражались селезенка и мезентериальный лимфатический узел, которые, однако, не являются парными органами. Частота поражений тимуса была небольшой (главным образом, при лимфобластных лимфомах), а его правая и левая доли всегда вовлекались симметрично. Из лимфатических узлов чаще всего поражались ренальные, затем медиастинальные, паховые, шейные, аксиллярные и брахиальные (рис. 1). Во всех случаях не было выявлено достоверной предпочтительной право- или левосторонней локализации поражений, за исключением ренальных лимфатических узлов (рис. 2). В последнем случае левый узел поражался в два раза чаще, чем правый (9,2 % против 19,9 %,  $\chi^2=36,13$ ,  $p=0,00001$ ). Только левые лимфатические узлы были поражены у 55 % животных с вовлеченными ренальными узлами, только правые – у 4 %, а у 41 % наблюдалось поражение обоих лимфатических узлов ( $p=0,000011$ , тест Краскала – Уоллиса). Условный объем лимфатических узлов (произведение размеров в трех измерениях), отражающий активность развития в них опухолевой ткани (опухолевой лимфоаденопатии), также существенно различался: в правом он составил  $35,7 \pm 5,8$  мм<sup>3</sup>, а в левом –  $123,8 \pm 26,7$  мм<sup>3</sup> ( $p=0,0367$ ).

При гистологическом исследовании у животных были обнаружены различные неоплазмы крови. Наиболее часто встречались фолликулярная лимфома (свыше половины всех случаев), лимфобластные лимфомы, миелоидный лейкоз, мелкоклеточная лимфома (лимфатический лейкоз), согласно классификации ВОЗ [6], а также единичные случаи диффузной крупноклеточной лимфомы (центробластный и иммунобластный варианты) и лимфомы маргинальной зоны – по классификации Bethesda Group [5]. Гистологический спектр опухо-

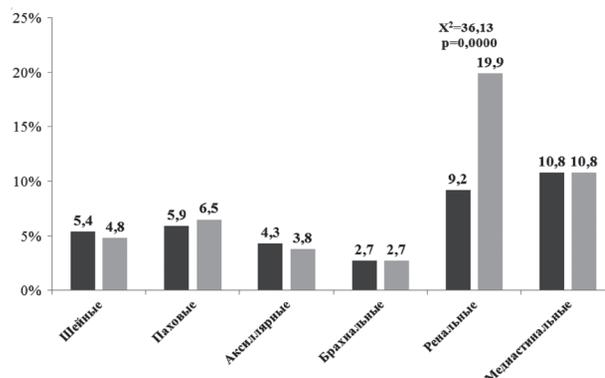


Рис. 1. Частота поражения парных лимфатических узлов разных групп (правые – черный столбик, левые – серый) при опухолях системы крови у мышей BALB/c

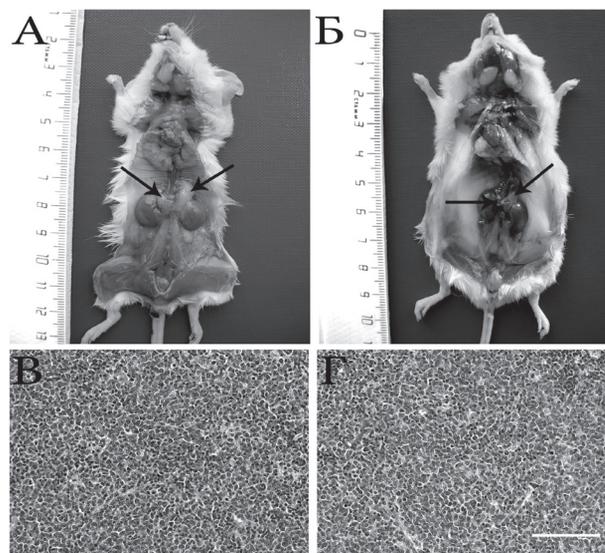


Рис. 2. Морфология асимметричного поражения ренальных лимфатических узлов при лимфоме. А, Б – макроскопическая картина (ренальные лимфатические узлы указаны стрелками), В и Г – гистологическая картина в пораженных левом (В) и правом (Г) лимфатических узлах (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ ). Масштабная линейка – 100 мк

лей у животных с изолированным правосторонним, левосторонним и двухсторонним вовлечением ренальных лимфатических узлов не различался. Не было обнаружено и половых различий. Микроскопическая картина поражения также была одинакова для право- и левосторонних узлов (рис. 2).

### Обсуждение

Таким образом, нами было обнаружено, что асимметрия поражения при неоплазмах крови характерна только для одной группы лимфатиче-

ских узлов у мышей – ренальной, причем различия касались не только частоты, но и степени развития опухолей в лимфатических узлах и не зависели от пола и гистологической формы опухолевого заболевания. Возможны два варианта объяснения причины обнаруженного явления:

– исходная физиологическая асимметрия самих ренальных лимфатических узлов (разный уровень экспрессии на эндотелии рецепторов, ответственных за хоминг иммуноцитов);

– разная функциональная активность правого и левого надпочечников, лимфоотток от которых происходит в ипсилатеральные лимфатические узлы.

Первая гипотеза кажется менее вероятной, так как она трудно объясняет, во-первых, почему такие различия имеются только в одной группе лимфатических узлов, во-вторых, различия в степени поражения правого и левого узлов зависят, прежде всего, от скорости пролиферации, а не от хоминга. Наконец, в-третьих, трудно представить, чтобы различия в рецепторах хоминга не отразились на предпочтительном асимметричном поражении лимфатических узлов при опухолях определенного гистологического типа. Кроме того, само представление об асимметрии в экспрессии рецепторов хоминга в лимфатических узлах до настоящего времени существует лишь в форме предположения [1].

Вторая гипотеза, напротив, не только вполне согласуется с перечисленными условиями, но и имеет достаточное фактическое обоснование. Как известно, правый надпочечник активнее синтезирует глюкокортикоиды [2], попадающие в лимфу, возможно, это может обеспечивать антипролиферативное действие на клетки различных лимфом и лейкозов, что должно приводить к подавлению размножения попавших в узел опухолевых клеток и сказываться не только на частоте, но и на выраженности поражения в соответствующем лимфатическом узле.

Следовательно, обнаруженный феномен асимметричного поражения лимфатических узлов при опухолях системы крови скорее отражает не собственную функциональную асимметрию лимфоидных органов, а физиологические различия между правым и левым надпочечником у мышей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Перельмутер В.М.* Отражение функциональной асимметрии тимико-адреналовой системы в состоянии сетчатой зоны надпочечников при гомотрансплантации правой и левой половин тимуса // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1997. Т. 124, № 11. С. 577–579.
2. *Перельмутер В.М., Падеров Ю.М.* Исходная морфофункциональная асимметрия надпочечников у мышей CBA/Lacy // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2004. Т. 137, № 4. С. 444–446.
3. *Ayhan A., Yuksel H., Dursun P.* The spread pattern of right and left epithelial ovarian cancers // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2010. Vol. 31 (6). P. 654–657.
4. *Dunn T.B.* Normal and pathologic anatomy of the reticular tissue in laboratory mice // *J. Natl. Cancer Inst.* 1954. Vol. 14. P. 1281–1433.
5. *Mohr U.* International Classification of Rodent Tumors: The Mouse. New York: WHO, Springer. 2001. 474 p.
6. *Morse H.C. 3<sup>rd</sup>, Anver M.R., Fredrickson T.N., Haines D.C., Harris A.W., Harris N.L., Jaffe E.S., Kogan S.C., MacLennan I.C., Patengale P.K., Ward J.M.* Bethesda proposals for classification of lymphoid neoplasms in mice // *Blood.* 2002. Vol. 100 (1). P. 246–258.

Поступила 13.01.14

#### REFERENCES

1. *Perel'muter V.M.* Functional asymmetry of the thymicoadrenal system is reflected in the state of the reticular zone of adrenals after allogenic transplantation of the left or right thymic lobe // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny.* 1997. Vol. 124 (11). P. 577–579. [in Russian]
2. *Perel'muter V.M., Paderov Ju.M.* Initial morphofunctional asymmetry of the adrenal glands in CBA/Lacy mice // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny.* 2004. Vol. 137 (4). P. 444–446. [in Russian]
3. *Ayhan A., Yuksel H., Dursun P.* The spread pattern of right and left epithelial ovarian cancers // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2010. Vol. 31 (6). P. 654–657.
4. *Dunn T.B.* Normal and pathologic anatomy of the reticular tissue in laboratory mice // *J. Natl. Cancer Inst.* 1954. Vol. 14. P. 1281–1433.
5. *Mohr U.* International Classification of Rodent Tumors: The Mouse. New York: WHO, Springer. 2001. 474 p.
6. *Morse H.C. 3<sup>rd</sup>, Anver M.R., Fredrickson T.N., Haines D.C., Harris A.W., Harris N.L., Jaffe E.S., Kogan S.C., MacLennan I.C., Patengale P.K., Ward J.M.* Bethesda proposals for classification of lymphoid neoplasms in mice // *Blood.* 2002. Vol. 100 (1). P. 246–258.