

Коненков В.И., Бородин Ю.И., Макарова О.П., Бгатова Н.П., Рачковская Л.Н.

Эффекты наноразмерных частиц карбоната лития на оксидантно-антиоксидантный статус опухолевой ткани при развитии гепатокарциномы-29

ФБГУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАН, 630117, Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2

Оксидантно-антиоксидантный статус опухолевой ткани при спонтанном развитии гепатокарциномы-29 (Г-29) и в условиях многократного введения наноразмерных частиц карбоната лития ($\text{НЧ Li}_2\text{CO}_3$) у мышцей-самцов СВА изучали по уровню накопления продуктов липопероксидации (ПОЛ) способных взаимодействовать с 2-тиобарбитуровой кислотой и активности ферментов антиоксидантной защиты каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) с использованием спектрофотометра «SmartSpec Plus» (Bio-Rad, США). Развитие опухолевого процесса, вызванное инокуляцией клеток Г-29 в мышечную ткань правого бедра, приводила к двухфазному изменению активности процессов ПОЛ. В момент инвазии опухолевых клеток интенсивность ПОЛ снижалась в 2,4 раза по сравнению с контролем, в период максимального увеличения размеров опухоли активность ПОЛ возрастала в 2,1 раза и в терминальную фазу развития падала. В период активного роста опухоли зафиксировано значительное повышение активности каталазы и снижение активности СОД. Введение $\text{НЧ Li}_2\text{CO}_3$ при развитии опухолевого процесса ингибировало активность ПОЛ в ткани, пораженной Г-29, в 2,4 раза, но не оказывало влияния на уровни активности каталазы и СОД. Таким образом, эффекты введения $\text{НЧ Li}_2\text{CO}_3$ при развитии гепатокарциномы направлены на поддержание баланса между прооксидантами и антиоксидантами, что может помочь лимитировать малигнизацию предраковых клеток и опухолевый рост.

Ключевые слова: гепатокарцинома, наноразмерные частицы, карбонат лития, перекисное окисление липидов, супероксиддисмутаза, каталаза

Konenkov V.I., Borodin Yu. I., Makarova O.P., Bgatova N.P., Rachkovskaya L.N.

Effects of lithium carbonate nanosized particles on oxidant-antioxidant status in tumor tissue of hepatocarcinoma-29

Federal State Budgetary Institution «Scientific Institution of Clinical and Experimental Lymphology»

Oxidant-antioxidant status in tumor tissue of male-mice CBA at spontaneous course of hepatocarcinoma-29 and after repeated injections of lithium carbonate nanosized particles was evaluated on changes of lipid peroxidation (LPO) products level reacted with 2-thiobarbituric acid (TBA) as indicator of oxidative stress and activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase enzymes as indicators of antioxidant defense by spectrophotometer SmartSpec Plus» (Bio-Rad, USA). Tumor development after hepatocarcinoma-29 cells injection into muscle right leg changed the levels of LPO activity in two-phase manner. TBA-active products content were decreased in 2,4 times in comparison with the control indicates after invasion of tumor cells, it was raised in 2,1 times at excessive tumor growth and diminished at terminal stage. Catalase activity was significantly elevated, but SOD activity was reduced in tumor tissue samples at active growth of hepatocarcinoma. The repeated injections of lithium carbonate nanosized particles at hepatocarcinoma inhibited processes of lipid peroxidation in tumor tissue in 2,4 times, but didn't influence on activities of catalase and SOD. Thus the effects lithium carbonate nanosized particles injections referred on maintenance of balance between the oxidant and antioxidants may be of some help to limit the progression of precancerous condition toward malignancy and tumor growth.

Key words: hepatocarcinoma, nanosized particles, lithium carbonate, lipid peroxidation, catalase, superoxide dismutase

Подобно другим солидным опухолям, гепатокарцинома характеризуется высокой степенью гетерогенности по морфологическим признакам, по степени дифференцировки и способности к пролиферации, а

также по чувствительности к противоопухолевым препаратам [1]. Среди клеток гепатокарциномы встречаются мультидрагрезистентные клетки, что существенно снижает эффективность традиционной терапии и повышает риск рецидивирования и летальных исходов [2], что диктует необходимость разработки новых терапевтических подходов к разрешению этой проблемы. Известно, что наноразмерные частицы

Для корреспонденции: Коненков Владимир Иосифович, акад. РАН, д.м.н., директор НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАН

(НЧ) обладают высокой цитотоксичностью [3]. В настоящее время НЧ металлов используют для усиления фотодинамической [4] и гипертермической терапии [5] гепатокарциномы. Площадь свободной поверхности материала в ультрадисперсном состоянии превышает площадь свободной поверхности вещества, сохраняющего высокую степень порядка, и в результате в твердом теле возникают новые физические явления и свойства, которых не было ранее и которые невозможно предсказать, исходя из строения и свойств массивного вещества [6, 7]. НЧ обладают высокоразвитой активной поверхностью, высокой сорбционной емкостью и благодаря своим размерам могут приближаться к биообъекту, взаимодействовать и связываться с ним [8]. Предполагается, что НЧ Li_2CO_3 токсичны для большинства подтипов опухолевых клеток, а также способны путем медленного растворения в микросреде клеток опухолевого узла, оказывать противовоспалительный эффект. Известно, что в прогрессировании рака печени не менее важную роль играет воспалительная реакция [9]. Показано, что Li_2CO_3 обладает противовоспалительным действием за счет усиления деградации белка $\rho 105$ в макрофагах, являющегося прекурсором транскрипционного фактора NF- κ B — индуктора экспрессии провоспалительных генов, а также индукции апоптоза этих клеток [10]. Хроническое воспаление предрасполагает к развитию гепатокарциномы благодаря окислительному стрессу, стимулирующему гепатоканцерогенез [11]. Основным проявлением окислительного стресса может считаться усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ), которое является типовым ответом клеток и тканей на повреждающий агент [12]. Активность процессов ПОЛ определяется состоянием системы антиоксидантов в тканях. Цель исследования — изучение влияния НЧ Li_2CO_3 на активность процессов ПОЛ и антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы при развитии гепатокарциномы-29 (Г-29).

Методика

Исследование проведено на мышах-самцах линии СВА массой 18—20 г в возрасте 3 мес. Животных содержали на стандартной диете со свободным доступом к воде и пище. Работу с животными проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». В эксперименте использовано 4 группы животных. В 1-ю группу вошли интактные мыши. Животные 2-й группы получали внутримышечно (в/м) 0,1 мл взвеси НЧ Li_2CO_3 в дозе 0,058 мг, приготовленной на стерильном 0,85% водном растворе NaCl. НЧ Li_2CO_3 диаметром 10—20 нм были получены путем механо-

активации образцов в мельнице-активаторе планетарного типа АГО-2С (разработка ИХТТМ СО РАН, г. Новосибирск) при частоте вращения барабанов — 1820 об/мин¹ и центробежном ускорении — 400 м/с². Мелющими телами являлись стальные шары диаметром 8—10 мм. Масса шаров при загрузке одного барабана — 0,2—0,5 кг, навеска образца — 15—20 г, время обработки — 2 минуты. Перед приготовлением суспензии НЧ простерилизовали нагреванием до 100°C 90 мин. Размер НЧ Li_2CO_3 был определен под электронным микроскопом с помощью компьютерной программы Image Tool. Забор материала для исследований проводили на 2-е сут. после 1-кратного введения НЧ, на 5-е сут. после 4-кратного введения и на 10-е, 13-е и 20-е сут. после 5-кратного введения. У животных 3-й группы опухолевый процесс индуцировали инокуляцией клеток Г-29. Клетки Г-29 получены и верифицированы сотрудниками Института цитологии и генетики СО РАН [13] и любезно предоставлена для нашего исследования. Клетки Г-29 перевивали мышам линии СВА в брюшную полость, через 10 сут. забирали асцитическую жидкость, разводили в 10-кратном объеме 0,85% раствора NaCl и вводили по 0,1 мл интактным животным в мышцу правого бедра. У животных 3-й группы забор материала производили на 3-и, 7-е и 13-е сут. после введения опухолевых клеток. Животным 4-й группы после индукции опухолевого процесса в мышце вводили НЧ Li_2CO_3 в указанной дозе 1-кратно (3 сут.) и 5-кратно (7 и 13 сут.). Многократное внутримышечное введение было выбрано с целью направленной доставки НЧ Li_2CO_3 к месту инициации опухолевого процесса, что дало возможность использовать препарат в пониженной концентрации и ограничить токсическое влияние лития на почки. Забор материала производили на 3-и, 7-е и 13-е сутки после введения опухолевых клеток.

Для определения активности ПОЛ образцы ткани правого бедра гомогенизировали на холоде в гомогенизаторе Поттера в 2 мл 0,85% водного раствора NaCl, содержавшего 0,1% ЭДТА, затем центрифугировали 15 мин при 4000 об/мин, супернатанты замораживали при 18°C. В гомогенатах определяли активность ПОЛ по концентрации продуктов взаимодействия с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [14] Концентрацию ТБК-активных продуктов измеряли при длине волны 532 нм и выражали в мкмоль/кг, принимая молярный коэффициент экстинкции равным $1,56 \times 10^5$ моль⁻¹ см⁻¹. Для оценки состояния ферментативного звена антиоксидантной системы определяли уровень активности каталазы и СОД. Активность каталазы оценивали по методу, основанному на способности H_2O_2 образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс

Изменение концентрации ТБК-активных продуктов и активности каталазы, супероксиддисмутазы в мышечной ткани бедра после введения наноразмерных частиц карбоната лития ($M \pm m$)

Сроки исследования	Каталаза (U/100 мг ткани)	Супероксиддисмутазы (U/100 мг ткани)	ТБК-активные продукты (мкмоль/кг ткани)
1-я группа (4)	24,9 ± 7,7	162,9 ± 6,6	10,86 ± 0,87
2-е сут. (5)	97,7 ± 14,8**	144,4 ± 32,2	18,34 ± 1,63**
5-е сут. (4)	12,8 ± 6,3	52,8 ± 12,5*	6,15 ± 1,12**+
10-е сут. (5)	25,7 ± 6,1	135,5 ± 8,2*	15,76 ± 1,55**+
13-е сут. (4)	63,2 ± 5,8**	47,8 ± 11,3**	8,14 ± 2,72
20-е сут. (5)	55,1 ± 17,4	238,2 ± 52,2	13,07 ± 2,47

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по сравнению с показателями в 1-й группе; в скобках указано количество животных; + — $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим сроком исследования.

[15]. Измерение проводили при длине волны 410 нм и выражали активность в условных единицах (U) на 100 мг ткани, принимая молярный коэффициент экстинкции H_2O_2 равным $22,2 \times 10^6 M^{-1} cm^{-1}$. Активность СОД в гомогенатах ткани определяли по методу, основанному на способности энзима конкурировать с нитросиним тетразолием за супероксидные радикалы, образующиеся в результате аэробного взаимодействия НАДН и феназинметосульфата [16]. Количественные параметры протекающей реакции измеряли при длине волны 540 нм. За единицу активности принимали 50% торможение реакции восстановления нитросинего тетразолия, активность фермента выражали в U/100 мг ткани. Все измерения выполняли на спектрофотометре «SmartSpec Plus» (Bio-Rad, США).

Состояние мышечной ткани после введения НЧ Li_2CO_3 документировалось морфологическими исследованиями. Для светооптического исследования биологические образцы мышечной ткани бедра фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обезживали в серии спиртов возрастающей концентрации и заключали в парафин. Срезы толщиной 5—6 мкм, окрашивали гематоксилином Майера, эозином и заключали в канадский бальзам. Для изучения биологических образцов в просвечивающем режиме электронного микроскопа их фиксировали в 1% растворе OsO_4 на фосфатном буфере ($pH = 7,4$), дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон. Из полученных блоков готовили полутонкие срезы толщиной 1 мкм, окрашивали толудиновым синим, изучали под световым микроскопом и выбирали необходимые участки тканей для исследования в электронном микроскопе. Из отобранного материала получали ультратонкие срезы толщиной 35—45 нм на ультратоме LKB-NOVA, контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата и цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM 1010.

Результаты подвергали дисперсионному анализу ANOVA с последующей оценкой межгрупповых отличий по критерию Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение

При введении НЧ Li_2CO_3 у животных 2-й группы развивались процессы деструкции в мышечной ткани бедра — области введения частиц. Через сутки после введения НЧ Li_2CO_3 в область бедра животным в месте введения наблюдали скопления частиц и повышенное количество макрофагов, с литием в цитоплазме (рис. 1, 2 Б). Отмечали участки некроза мышечной ткани и признаки воспаления (рис. 2 В, Г). В результате повреждения мышечной ткани у животных 2 группы через 2 сут. после введения НЧ Li_2CO_3 в область бедра активность ПОЛ в мышечной ткани усиливалась. Концентрация ТБК-активных продуктов в образцах повышалась в 1,7 раза по сравнению с контрольными показателями (табл. 1). К 5 сут. после 4-кратного введения НЧ содержание ТБК-активных продуктов снижалось в 1,8 раза по сравнению с контрольным уровнем и в 3 раза по



Рис. 1. Фагосома с НЧ Li_2CO_3 в цитоплазме макрофага. Размер НЧ Li_2CO_3 составляет $14 \pm 3,12$ нм.

сравнению с показателями предыдущего срока (1-кратным введением). Через 10 сут. после 5-кратного введения НЧ Li_2CO_3 накопление ТБК-активных продуктов ПОЛ возобновилось, и их содержание в гомогенатах мышечной ткани бедра выросло в 1,5 раза по сравнению с контрольным уровнем и в 2,6 раза по сравнению с показателями предыдущего срока. К 13 сут. уровень ТБК-активных продуктов ПОЛ в гомогенатах возвращался к норме и не изменялся до конца исследования. Динамика концентрации вторичных продуктов ПОЛ после многократного введения НЧ Li_2CO_3 носила волнообразный характер, косвенно отражая первичное повреждение мышечной ткани НЧ Li_2CO_3 и ее вторичное повреждение за счет развития воспалительной реакции. Важную роль в ограничении повреждающего действия продуктов ПОЛ на клеточные мембраны играет ферментативное звено антиоксидантной системы, эффективность которого определяется сбалансированностью активности СОД, инактивирующей супероксид анион-радикал и каталазы, инактивирующей H_2O_2 . Подавление активности одного из ферментов антиоксидантной системы может привести к избыточному накоплению активных форм кислорода, интенсификации процессов ПОЛ и деструкции клеток. После 1-кратного введения НЧ Li_2CO_3 на 2 сут. активность каталазы в мышечной ткани повышалась в 4,3 раза по сравнению с контрольным уровнем (табл. 1). В то же

время 4-кратное введение суспензии НЧ (5 сут.) ингибировало рост активности каталазы, и ее показатели были в 7,6 раза ниже, чем после 1-кратного введения и не отличались от нормы. На 10-е сут. после 5-кратного введения НЧ активность каталазы находилась в пределах нормы, и вновь увеличивалась к 13 сут., превышая контрольный уровень в 2,3 раза. К 20 сут. активность каталазы вновь возвращалась к норме. Динамика активности СОД после введения НЧ Li_2CO_3 отличалась от изменений уровня активности каталазы. Так, после 1-кратного введения НЧ на 2 сут. активность СОД не менялась, но после 4-кратного введения на 5 сут. уровень активности этого антиоксиданта падал в 3,1 раза по сравнению с контрольными значениями (табл. 1). После 5-кратного введения НЧ активность СОД на 10 и 13 сут. от начала исследования оставалась ниже нормы в 1,2 и 3,4 раза соответственно. На 20 сут. активность СОД возвращалась к норме. Динамика содержания ТБК-активных продуктов в мышечной ткани после введения НЧ была сопряжена с динамическими изменениями активности ферментативного звена антиоксидантной системы. Так, максимальное увеличение содержания ТБК-активных продуктов в мышечной ткани бедра на 2 сут. после 1-кратного введения НЧ сочеталось с компенсаторным повышением активности каталазы. Снижение концентрации вторичных продуктов ПОЛ после 4-кратного введения НЧ на

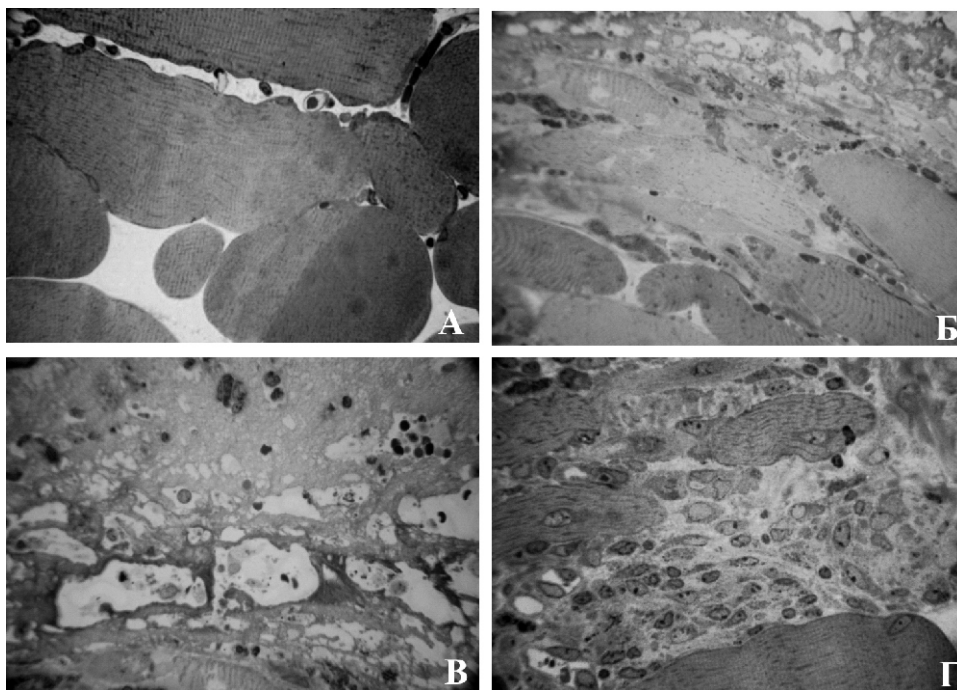


Рис. 2. Структура мышечной ткани через 1 сут. после введения наноразмерных частиц карбоната лития в бедро интактным животным: А — мышечная ткань бедра интактной крысы; Б — накопление НЧ Li_2CO_3 в цитоплазме макрофагов в области введения; В — некроз мышечного волокна; Г — развитие воспалительного процесса. Окраска толуидиновым синим. Увеличение 10х40.

5 сут. сочеталось с уменьшением активности каталазы и СОД. Повторное повышение активности ПОЛ на 10 сут. происходило на фоне пониженной активности СОД. Вновь последовавший рост активности каталазы на 13 сут. приводил к нормализации уровня показателей ПОЛ на последних сроках исследования.

Введение мышам 3 группы клеток гепатокарциномы 29 в правую мышцу бедра индуцировало развитие опухолевого процесса (рис. 3), морфологическое описание которого было сделано ранее [17]. При развитии опухоли в мышечной ткани правого бедра наблюдали существенные изменения свободнорадикального окисления липидов. На 3-и сут. после инициации неопластического процесса в мышце бедра мышей концентрация ТБК-активных продуктов снижалась в 2,4 раза по сравнению с уровнем этих продуктов у животных 1 группы (табл. 2). В последующие сроки исследования наблюдали повышение уровня вторичных продуктов ПОЛ в мышечной ткани: на 7-е сут. — в 2,1 раза, на 13-е сут. — в 1,4 раза относительно контрольных величин. Накопление продуктов ПОЛ в мышечной ткани после введения асцитной жидкости, видимо, связано с инвазией опухолевых клеток и повреждением мембранных структур миоцитов. Липоперекиси и продукты их распада могут вызывать повреждение мембранно-связанных ферментов и других макромолекул, включая ДНК, и способствовать быстрому развитию опухолевого процесса [14]. В терминальную фазу развития неопластического процесса (33-и сут.) уровень активности ПОЛ значительно снижался. Так, содержание ТБК-активных продуктов в этот период падало в 6,1 и 8,5 раза по сравнению с контрольными показателями и значениями, полученными на 13-е сут. Повышение концентрации ТБК-активных продуктов в мышечной ткани, пораженной Г-29, на 7-е сут. совпадало со снижением активности СОД, элиминирующей

супероксидный радикал, в 1,8 раза, а замедление роста их уровня на 13-е сут. сопровождалось более чем 3-кратным ростом активности каталазы (табл. 3).

Инъекции суспензии НЧ Li_2CO_3 непосредственно в пораженную ткань при развитии опухолевого процесса в правой мышце бедра вносили изменения в динамику активности процессов ПОЛ. Рост опухоли у мышей 4-й группы также подавлял процессы ПОЛ в ранний период, как и у животных 3-й группы (табл. 2). Однако в последующие сроки исследования у мышей 4-й группы уровень ТБК-активных продуктов в пораженной ткани бедра возвращался к норме, тогда как у животных 3-й группы происходило существенное накопление вторичных продуктов ПОЛ. На 7-е сут. у животных 4-й группы после 5-кратного введения НЧ Li_2CO_3 , концентрация ТБК-активных продуктов оказалась ниже в 2,4 раза величин показателей, наблюдаемых у мышей 3 группы (табл. 2). На 13-е сут. у животных 4-й группы уровень ТБК-активных продуктов находился в пределах нормы и был ниже в 1,4 раза показателей у мышей 3-й группы. Введение НЧ Li_2CO_3 существенно ингибировало активность ПОЛ в ткани, пораженной Г-29. Рост опухоли к 13-е сут. как у животных 4-й группы, так и 3-й группы сопровождался повышением активности каталазы, способной элиминировать H_2O_2 из микроокружения опухолевых клеток и способствовать их активной пролиферации (табл. 3). Многократное введение НЧ Li_2CO_3 в область бедра при развитии опухолевого процесса не влияло на уровень и характер изменений активности каталазы и СОД в гомогенатах мышечной ткани на всех сроках исследования (табл. 3).

Таким образом, введение НЧ Li_2CO_3 активизировало ПОЛ в мышечной ткани, что приводило к первичной альтерации и развитию воспалительной инфильтрации, о чем свидетельствовали морфологи-



Рис. 3. Структура опухоли гепатокарциномы 29 в области бедра мышей линии СВА:

А — опухолевые клетки через 7-е сут. после имплантации клеток Г-29 в область бедра. Окраска толуидиновым синим. Увеличение 10х90; Б — плотное расположение клеток Г-29-е через 13-е сут. после имплантации в область бедра. Окраска по Ван Гизону. Увеличение 10х10.

Содержание ТБК-активных продуктов в мышечной ткани бедра при развитии опухолевого процесса в условиях введения наноразмерных частиц карбоната лития ($M \pm m$)

Сроки исследования	Группы животных	
	3-я группа	4-я группа
1 группа	10,86 ± 0,87 (4)	
3-и сут.	4,47 ± 1,37* (4)	5,06 ± 1,46* (4)
7-е сут.	23,2 ± 7,75 (3)	9,64 ± 1,39+ (5)
13-е сут.	15,18 ± 1,37*(4)	10,66 ± 2,12 (4)
33 сут.	1,79 (1)	3,21 (1)

Примечание. * — $p < 0,05$, по сравнению с показателями в 1-й группе животных; + — $p < 0,05$ по сравнению с показателями в 3-й группе животных; в скобках указано количество животных.

Изменение активности каталазы и супероксиддисмутазы в мышечной ткани бедра при развитии опухолевого процесса в условиях введения наноразмерных частиц карбоната лития ($M \pm m$)

Сроки исследования	Каталаза (U/100 мг)		Супероксиддисмутазы (U/100 мг)	
	3-я группа	4-я группа	3-я группа	4-я группа
1-я группа	24,9 ± 7,7 (4)		162,9 ± 6,6 (4)	
3-и сут.	23,7 ± 7,3 (4)	36,6 ± 12,6 (4)	152,1 ± 10,4 (4)	138,4 ± 66,1 (4)
7-и сут.	12,1 ± 6,5 (3)	23,7 ± 3,8 (5)	87,9 ± 19,5*(5)	74,9 ± 23,4** (3)
13-е сут.	91,4 ± 12,3*(4)	95,4 ± 12,8* (4)	107,2 ± 38,2 (4)	111,7 ± 35,1 (4)
33-и сут.	31,0 (1)	36,4 (1)	93,1 (1)	135,4 (1)

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с показателями в 1-й группе животных; в скобках указано количество животных.

ческие изменения в мышечной ткани. Вслед за развитием воспаления после инъекций НЧ Li_2CO_3 наступило вторичное повышение активности ПОЛ, по-видимому, связанное с фазой вторичной альтерации, вызванной высвобождением из клеток лизосомальных ферментов и активных метаболитов кислорода. Динамические изменения интенсивности ПОЛ оказались сопряжены с усилением активности каталазы и снижением активности СОД. Механизмы цитотоксичности НЧ, вероятно, связаны с усилением продукции реактивных метаболитов кислорода, преодолевающих антиоксидантную защиту, при соприкосновении поверхности частицы с мембраной клетки, а также при дальнейшем попадании в митохондрии, нарушение функционирования которых вызывает последующую гибель клетки [18]. Развитие опухолевого процесса после инокуляции клеток Г-29 в мышечную ткань правого бедра, приводило к двухфазному изменению активности ПОЛ: в момент инвазии опухолевых клеток интенсивность ПОЛ снижалась, в период значительного увеличения размеров опухоли активность ПОЛ возрастала и в терминальную фазу падала. Вероятно, снижение активности ПОЛ в мышечной ткани, пораженной опухолью, происходило в результате избыточного накопления одного из мощных антиоксидантов — каталазы. В период максимально-

го развития опухоли зафиксирован значительный рост активности каталазы и снижение активности СОД. Это свидетельствует о диспропорции образования супероксидного анион-радикала и перекиси водорода в трансформированных клетках опухоли, растущей в мышечной ткани бедра. Активатором каталазы в клетках гепатокарциномы служит транскрипционный фактор Oct-1, который связывается с промотором каталазы [19]. При развитии опухолевого процесса в условиях многократного введения НЧ Li_2CO_3 активность процессов ПОЛ в ткани, пораженной Г-29, существенно снижалась, но активность антиоксидантных ферментов — каталазы и СОД оставалась неизменной. Эффекты НЧ Li_2CO_3 на уровень ПОЛ в мышечной ткани, пораженной Г-29, видимо, обусловлены отчасти усилением апоптоза опухольассоциированных макрофагов, способных продуцировать активные метаболиты кислорода, индуцирующие ПОЛ, а также снижением их провоспалительной активности [10]. Таким образом, эффекты НЧ Li_2CO_3 при развитии гепатокарциномы направлены на поддержание баланса между прооксидантами и антиоксидантами, что вероятно может помочь лимитировать малигнизацию предраковых клеток и опухолевый рост.

Список литературы

1. Colombo F., Baldan F., Mazzucchelli S. et al. Evidence of distinct tumour-propagating cell populations with different properties in primary human hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2011; 6(6):e21369.
2. Gu W., Zhang Y.N., Li B., Han J. et al. Establishment of a multidrug-resistant cell line BEL-7402/5-FU of human hepatocellular carcinoma and its biological characteristics. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2006; 4(3): 265-70.
3. Sycheva L.P., Zhurkov V.S., Iurchenko V.V. et al. Investigation of genotoxic and cytotoxic effects of micro- and nanosized titanium dioxide in six organs of mice in vivo. *Mutat Res*. 2011; 726(1): 8-14.
4. Rakovich A., Rakovich T., Kelly V. et al. Photosensitizer methylene blue-semiconductor nanocrystals hybrid system for photodynamic therapy. *J Nanosci Nanotechnol*. 2010; 10(4): 2656-62.
5. Raof M., Curley S.A. Non-invasive radiofrequency-induced targeted hyperthermia for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Int J Hepatol*. 2011; 2011:676957.
6. Гусев А.И., Ремпель А.А. Нанокристаллические материалы. М.: Физматлит, 2001.
7. Суздаев И.П. Нанотехнология: физико-химия нанокластеров, наноструктур и наноматериалов. М.: КомКнига, 2006.
8. Salata O.V. Applications of nanoparticles in biology and medicine <http://www.jnanobiotechnology.com/content/2/1/3>
9. Martin M., Herceg Z. From hepatitis to hepatocellular carcinoma: a proposed model for cross-talk between inflammation and epigenetic mechanisms. *Genome Med*. 2012; 4(1): 8.
10. Zhang M., Jin W., Yu J. et al. Dereglulation of Tpl2 and NF- κ B signaling and induction of macrophage apoptosis by the anti-depressant drug lithium. *Cell Signal*. 2009; 21(4):559-66. doi:10.1016/j.cellsig.2008.12.010.
11. Bishayee A., Bhatia D., Thoppil R.J. et al. Pomegranate-mediated chemoprevention of experimental hepatocarcinogenesis involves Nrf2-regulated antioxidant mechanisms. *Carcinogenesis*. 2011; 32(6): 888-96.
12. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008.
13. Каледин В.И., Жукова Н.А., Николин В.П. и др. Гепатокарцинома-29 — метастазирующая перевиваемая опухоль мышей, вызывающая кахексию. *Бюлл. Экспер биол*. 2009; 148(12): 664-9.
14. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск: Издательство Челябинского государственного педагогического университета, 2000.
15. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лаб. дело*. 1988; 1: 16-8.
16. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase. *Biochimie*. 1975; 57(5):657-60.
17. Бгатова Н.П., Бородин Ю.И., Макарова В.В. и др. Влияние наноразмерных частиц карбоната лития на интактную мышечную ткань и опухолевый рост. *Бюлл. Экспер. биол*. 2014; 157(1): 102-7.
18. Oberdorster G., Oberdorster E., Oberdorster J. 3 Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles. *Environ Health Perspect*. 2005; Vol. 113: 823-39.
19. Quan X., Lim S.O., Jung G. Reactive oxygen species downregulate catalase expression via methylation of a CpG island in the Oct-1 promoter. *FEBS Lett*. 2011; 585(21):3436-41.

Поступила 10.07.14

References

1. Colombo F., Baldan F., Mazzucchelli S. et al. Evidence of distinct tumour-propagating cell populations with different properties in primary human hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2011; 6(6):e21369.
2. Gu W., Zhang Y.N., Li B., Han J. et al. Establishment of a multidrug-resistant cell line BEL-7402/5-FU of human hepatocellular carcinoma and its biological characteristics. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2006;4(3): 265-70.
3. Sycheva L.P., Zhurkov V.S., Iurchenko V.V. et al. Investigation of genotoxic and cytotoxic effects of micro- and nanosized titanium dioxide in six organs of mice in vivo. *Mutat Res*. 2011. Vol. 726, №1. 8-14.
4. Rakovich A., Rakovich T., Kelly V. et al. Photosensitizer methylene blue-semiconductor nanocrystals hybrid system for photodynamic therapy. *J Nanosci Nanotechnol*. 2010. Vol. 10, №4.2656-62.
5. Raof M., Curley S.A. Non-invasive radiofrequency-induced targeted hyperthermia for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Int J Hepatol*. 2011; 2011:676957.
6. Gusev A.I. Nanocrystal materials/A.I. Gusev, A.A. Rempel. M.: PHYSMATLIT, 2001. (in Russian)
7. Suzdalev I.P., Nanotechnology: Physical Chemistry of Nanoclusters, Nanostructures and Nanomaterials. KomKniга, Moscow, 2006. (in Russian)
8. Salata O.V. Applications of nanoparticles in biology and medicine <http://www.jnanobiotechnology.com/content/2/1/3>
9. Martin M., Herceg Z. From hepatitis to hepatocellular carcinoma: a proposed model for cross-talk between inflammation and epigenetic mechanisms. *Genome Med*. 2012; 4(1): 8.
10. Zhang M., Jin W., Yu J. et al. Dereglulation of Tpl2 and NF- κ B signaling and induction of macrophage apoptosis by the anti-depressant drug lithium. *Cell Signal*. 2009; 21(4):559-66. doi:10.1016/j.cellsig.2008.12.010.
11. Bishayee A., Bhatia D., Thoppil R.J. et al. Pomegranate-mediated chemoprevention of experimental hepatocarcinogenesis involves Nrf2-regulated antioxidant mechanisms. *Carcinogenesis*. 2011. Vol. 32, №6. P. 888-96.
12. Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z. Oxidative stress: pathological conditions and diseases. Novosibirsk: ARTA, 2008. (in Russian)
13. Kaledin V.I., Zhukova N.A., Nikolin V.P., Popova N.A., Beliaev M.D., Baginskaya N.V., Litvinova E.A., Tolstikova T.G., Lushnikova E.L., Semenov D.E. Hepatocarcinoma-29, a Metastasizing Transplantable Mouse Tumor Inducing Cachexia. *Bull. Experim. Biol. Med*. 2009; 148(12): 664-9. (in Russian)
14. Volchegorskij I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L. Eksperimental'noe modelirovanie i laboratornaja ocenka adaptivnyh reakcij organizma. Chelyabinsk; Russia. 2000. (in Russian)
15. Koroliuk M.A., Ivanova L.I., Majorova I.G., Tokarev V.E. 1988. A method of determining catalase activity. *Lab. Delo*. 1988; 1:16-8. (in Russian)

16. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase. *Biochimie*. 1975;57(5): 657-60.

17. Bgatova N.P., Borodin Yu.I., Makarova V.V., Pozhidaeva A.A., Rachkovskaya L.N., Konenkov V.I. Effects of Nanosized Lithium Carbonate Particles on Intact Muscle Tissue and Tumor Growth. *Bull. Experim. Biol. Med.* 2014;157(1):102-7.

18. Oberdorster G., Oberdorster E., Oberdorster J. 3 Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies

of Ultrafine Particles. *Environ Health Perspect.* 2005; 113: 823-39.

19. Quan X., Lim S.O., Jung G. Reactive oxygen species downregulate catalase expression via methylation of a CpG island in the Oct-1 promoter. *FEBS Lett.* 2011; 585(21): 3436-41.

Received 10.07.14

Сведения об авторах:

Бородин Юрий Иванович, д.м.н., акад. РАН, науч. консультант НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН

Макарова Ольга Петровна, д.биол.н., вед. науч. сотр., лаб. ультраструктурных исследований Института клинической и экспериментальной лимфологии СО РАН

Бгатова Наталия Петровна, д.биол.н., проф., руководитель лаб. ультраструктурных исследований Института клинической и экспериментальной лимфологии СО РАН

Рачковская Любовь Никифоровна, к.хим.н., руководитель лаб. биологически активных соединений НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАН