

*В.Н. Манских¹, О.С. Ганчарова¹, О.Н. Шекарова², К.А. Роговин^{2,3}***СПОНТАННЫЕ ОПУХОЛИ У ХОМЯЧКА КЭМПБЕЛЛА:
ВОЗМОЖНАЯ НОВАЯ МОДЕЛЬ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИИ**¹ Институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва² Институт проблем экологии и эволюции имени А.Н. Северцова РАН, Москва³ Биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Спектр опухолей у хомячков Кэмпбелла до настоящего времени охарактеризован не был. 152 хомячка Кэмпбелла (110 самок и 42 самца), погибших естественной смертью, были подвергнуты некропсии и патогистологическому исследованию. Новообразования были обнаружены у 50% самцов и 48% самок, доживших до появления первой опухоли (260-й и 430-й дни соответственно). Среди опухолей большинство составляли необычные для лабораторных животных новообразования, соответствующие тимоме типа В1 человека. Тимомы отличались низкой степенью злокачественности, не вызывали развития кахексии, не метастазировали и приводили к гибели животных, по-видимому, благодаря дислокации органов средостения. Эти новообразования поражали значительную часть хомячков (40% самцов и самок, доживших до возраста появления первой опухоли). Не было обнаружено влияния пола на развитие данных опухолей, хотя у самцов-носителей тимом отмечался достоверно больший репродуктивный успех (оцененный по числу выводков). Из других новообразований были найдены плоскоклеточные карциномы преджелудка, кожи (у самцов и самок), аденокарциномы репродуктивной системы, почек и легких (только у самок), а также мелкоклеточные лимфомы (только у самцов). Хомячки Кэмпбелла могут быть полезным модельным объектом для экспериментальной онкологии, особенно для моделирования тимом типа В1, которые не встречаются у лабораторных мышей и крыс.

Ключевые слова: спонтанные опухоли, тимомы типа В1, хомячки Кэмпбелла, экспериментальная онкология

Изучение спектра спонтанных опухолей у животных разных видов может быть полезно не только с точки зрения пополнения арсенала данных сравнительной онкологии, но и для создания новых моделей опухолевого роста,

в том числе и таких новообразований, которые пока сложно воспроизводить на мышах и крысах. Хомячки были введены в практику экспериментальной онкологии много лет назад, однако не все представители этой группы животных изучены достаточно полно. Так, в отличие от китайского и джунгарского хомячка, хомячок Кэмпбелла (*Phodopus campbelli*, Thomas, 1905, Rodentia, Cricetidae) до настоящего времени ни разу не подвергался полноценному патоморфологическому исследованию. Данные о встречаемости у этого вида опухолей и неопухолевых заболеваний в литературе отсутствуют. Интересно отметить, что, по имеющимся публикациям, разные виды хомячков радикально различаются по спектру встречающихся у них новообразований [4]. В этой связи изучение опухолевой патологии у хомячка Кэмпбелла представляет самостоятельный интерес для сравнительной геронтологии и онкологии.

Материалы и методика

Хомячков из разводки вивария Института проблем экологии и эволюции РАН содержали с учетом условий их жизни в природе. Животные жили круглый год на улице в специально выстроенном помещении из металлической сетки под крышей. Пары (самка и самец) содержались в просторных пластиковых садках 70х40х40 см с заменяемой подстилкой (сухие опилки, гнездовой материал из технической ваты). Освещение — естественный световой день. Температура, влажность — уличные условия в течение круглого года. Вода, корм (комбикорм для крыс и мышей, овес с добавкой семян подсолнечника, овощи, сухой черный хлеб, белковые добавки в виде творога пониженной жирности) *ad libitum*. Зимой воду животные получали из овощей (свекла, капуста). Животные свободно размножались. Выводок оставался с родителями до достижения детенышами 25-дневного возраста. Затем выводок изымали. В случае естественной гибели одного из пары взрослых хомячков к оставшейся в живых особи подсаживали партнера из состава резервных животных. В каждом случае гибели выполнялась некропсия с регистрацией в протоколе всех найденных изменений, за исключением трупов с далеко зашедшими гнилостными изменениями, производилось взвешивание тела и измерение опухолей в трех проекциях. Всего было вскрыто 110 самок и 42 самца, из которых 105 самок и 36 самцов составляли животные, дожившие до по-

явления первых опухолей (частота всех опухолей рассчитывалась относительно доживших животных). Сердце, легкие, печень, почки, селезенка, желудок, а также ткани с макроскопически видимыми изменениями во всех случаях исследовались гистологически; в части случаев, при сохранности этих органов, забирали также кусочки разных отделов желудочно-кишечного тракта, головной мозг, надпочечники, половые органы, образцы кожи и мышц. Все образцы фиксировали 10% формалином в течение нескольких суток, дегидратировали в 7 порциях изопропанола и заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм изготавливали на ротационном микротоме, наклеивали на предметные стекла и окрашивали гематоксилин-эозином, ШИК, по Маллори, Футу, Гимза и Перльсу. Патологические изменения верифицировали согласно указаниям, приведенным в руководствах и статьях по патологии лабораторных животных [1-2, 4-7]; если описания найденных поражений не встречались в доступной литературе, их обозначали в соответствии с аналогичными заболеваниями у человека [3]. Количественные данные оценивали с помощью критериев Манн-Уитни, Стьюдента и хи-квадрат. Исследование производилось с соблюдением этических правил Европейской директивы FELASA-2010.

Результаты и обсуждение

Новообразования оказались главной причиной гибели у хомячков Кэмпбелла, при этом частота опухолей у самцов и самок была приблизительно одинакова (табл. 1).

Трудно сказать, в какой мере у хомячков разного пола отличаются сроки появления первых спонтанных новообразований. Среди самок первая опухоль была обнаружена у животного, пав-

шего на 260-й день жизни, за которой без значительного промежутка времени последовали другие случаи; у самцов такой опухолью оказалась тимомы, найденная в возрасте 197 дней, а следующее новообразование было зарегистрировано только в возрасте 430 дней (этот возраст и принят для расчетов частоты опухолей). Средний возраст животных разных полов, погибших от опухолей, достоверно не различался.

Среди новообразований, обнаруженных у хомячков Кэмпбелла, наибольшее внимание привлекли необычные опухоли переднего средостения, которые составляли самую многочисленную группу неоплазм как у самок, так и у самцов, поражая 40% животных, доживших до возраста появления первой опухоли. Макроскопически (рис. 1) данные новообразования выглядели как очень крупные мягко-эластичные узлы, обычно серовато-коричневого цвета, иногда двудольчатые, иногда — круглые, с гладкой поверхностью. На разрезе эти узлы были представлены серой тканью с участками желтоватых некрозов и, изредка, — кровоизлияний. Величина новообразований (до 2,5х1,5х1,5 см) была такова, что они зачастую занимали все переднее средостение и значительную часть пространства грудной клетки, оттесняя и сдавливая органы грудной клетки в дорзальном направлении. Макроскопически видимые метастазы, плевральный

Таблица 1. Характеристика спонтанных опухолей у хомячков Кэмпбелла*

Характеристика	Самцы	Самки
Частота животных с опухолями среди всех вскрытых особей независимо от возраста (%)	40	45
Возраст появления первой опухоли (дни)	430 (197)	260
Частота животных с опухолями среди всех особей, доживших до времени появления первой опухоли (%)	50	48
Возраст животных с опухолями (дни, M±SD)	620±162	603±142
Частота карцином преджелудка (%)	11	11
Частота карцином кожи (%)	3	6
Частота лимфом (%)	6	0
Частота карцином женского репродуктивного тракта (%)	-	4
Частота карцином легких (%)	0	1
Частота карцином почки (%)	0	1
Тимомы (тип B1):		
Встречаемость во всей исследованной популяции (%)	33	33
Возраст появления первой опухоли (дни)	457 (197)	433
Встречаемость у животных, доживших до возраста появления первой опухоли (%)	40	40
Возраст животных с опухолями (дни, M±SD)	636±171	637±121
Объем опухолей (мм ³ , M±SD)	1162±1019	1562±1350
Вес животных с опухолями (в скобках — указан вес животных, у которых опухолей не найдено) (г, M±SD)	32,9±10,2 (31,3±7,9)	28,9±6,4 (25,0±9,2)
Репродуктивная активность животных с опухолями (в скобках — указана активность животных, у которых опухолей не найдено), (число выводков/особь, M±SD)	11,5±3,8* (8,0±3,6)	9,6±3,4 (8,2±3,5)

* — p<0,05 для различия между животными с тимомы и без них)

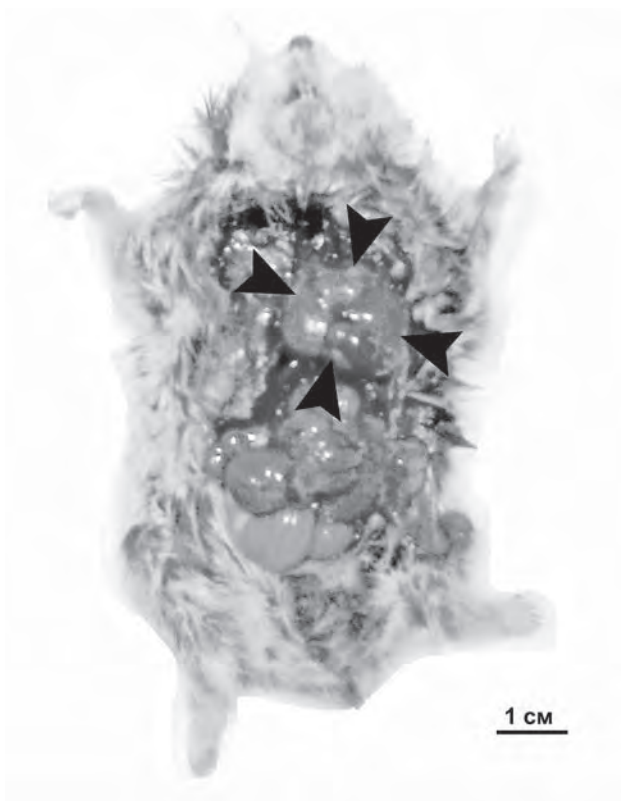


Рис. 1. Тимома, макроскопическая картина (опухоль в средостении отмечена стрелками).

выпот или местный инфильтративный рост никогда не обнаруживались.

Гистологическое строение опухолей оказалось очень необычным. В одних случаях они чрезвычайно напоминали уродливый тимус с более или менее отчетливыми полями коркового и мозгового вещества с многочисленными макрофагами, содержащими клеточный дебрис (картины «звездного неба») (рис 2, А, Б). В других новообразованиях деление на корковое и мозговое вещество и общее сходство со структурой тимуса полностью утрачивалось (рис. 2, В). Основную часть паренхимы опухоли составляли пролимфоциты и малые лимфоциты с темными гиперхромными ядрами и тонким ободком цитоплазмы, бластные клетки практически отсутствовали (рис. 3 А, Б). Во всех случаях в опухоли присутствовали в разном количестве макрофаги с типичной широкой эозинофильной цитоплазмой и эпителиальные клетки стромы тимуса, причем, последние в части случаев располагались очагами (рис. 3 А), иногда же — диффузной сетью (рис. 3, Б). Митозов ни разу найдено не было, зато присутствовали многочисленные погибающие путем апоптоза макрофаги и лимфоциты. Иногда наблюдалась не гибель отдельных клеток, а выявлялись целые некротические очаги (рис. 2, В), которые в некоторых новообразованиях замещались фиброзной тканью. Изредка удавалось видеть кисты, заполненные эо-

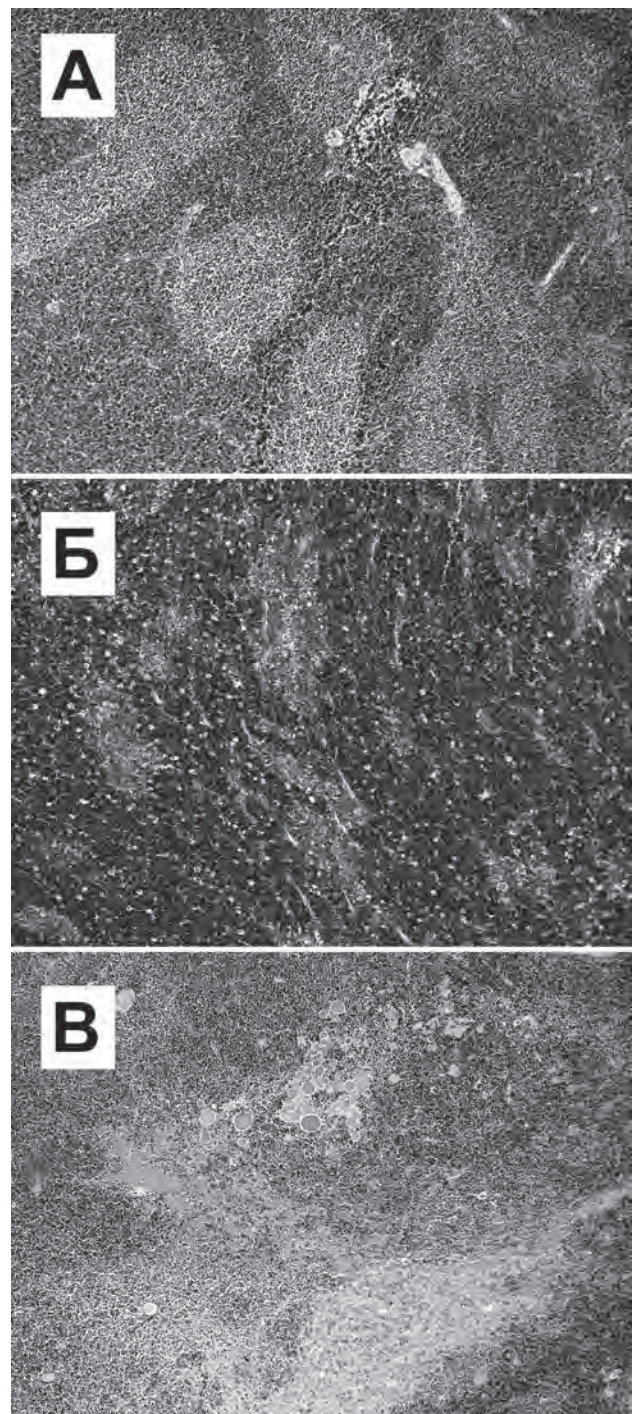


Рис. 2. Общая гистологическая картина тимомы типа В1. А,Б,В— варианты опухоли с разной степенью утраты дифференцировки элементов коркового и мозгового вещества. Окраска гематоксилином и эозином, 100х.

зинофильным протеиновым материалом (рис. 2, В), участки кровоизлияний и скопления гемосидерофагов.

Изменения в других органах у животных с новообразованиями тимуса были незначительны и непостоянны. Иногда наблюдалось небольшое увеличение селезенки, причем гистологически выявлялось стирание рисунка белой пуль-

пы. В некоторых случаях отмечались небольшие лимфо-гистиоцитарные инфильтраты в легких, однако, они никогда не достигали такого развития, как при лимфомах. К тому же опухоли тимуса иногда осложнялись пневмониями, и эти инфильтраты вполне могли иметь инфекционное происхождение. Масса животных с медиастинальными опухолями достоверно не отличалась от массы животных, погибших без неоплазм тимуса. В большинстве случаев гибель животных от этих новообразований наступала, по всей видимости, из-за дислокации органов средостения.

Описанные опухоли являются необычными для лабораторных грызунов и их нет в международных классификациях, однако, аналогичные новообразования известны у человека как тимомы типа В1, характеризующиеся низкой степенью злокачественности и обилием зрелых лимфоидных элементов при относительной скудности эпителиоретикулоцитов, представляющих опухолевую паренхиму [3]. Недавно похожие опухоли были найдены у европейского хомяка [1]. Патогенез этих новообразований остается неизученным.

Средний возраст животных, погибших от опухолей тимуса, объем опухолевой массы и вес тела в зависимости от пола не различались (см. табл. 1). Единственной физиологической особенностью самцов (но не самок), погибших от опухолей, было достоверно большее число полученных от них выводков по сравнению с хомячками без тимом, что характеризует степень репродуктивного успеха животных. Возможно, этот факт является указанием на роль гормонов тимуса в репродукции или, наоборот, на роль половых гормонов в патогенезе тимом.

Другой значительной группой новообразований, обнаруженных с частотой 11% (от животных, доживших до появления первой злокачественной опухоли) как у самок, так и у самцов, были инвазивные ороговевающие плоскоклеточные карциномы преджелудка. Эти опухоли можно отличить от предопухолевых процессов типа псевдоэпителиоматозной гиперплазии с гиперкератозом на фоне гастрита (иногда встречающихся у хомячков Кэмпбелла) только по прорастанию мышечной пластинки слизистой оболочки (прорастаний серозы и метастазов отмечено не было). Гиперкератоз при гиперплазии иногда приводит животных к гибели от обтурации просвета желудка роговыми массами. Карциномы преджелудка не характерны для хомячков других видов.

Единичные случаи опухолей кожи были представлены ороговевающими плоскоклеточными карциномами и опухолями волосяных фолликулов типичного строения (трихоэпителиома-

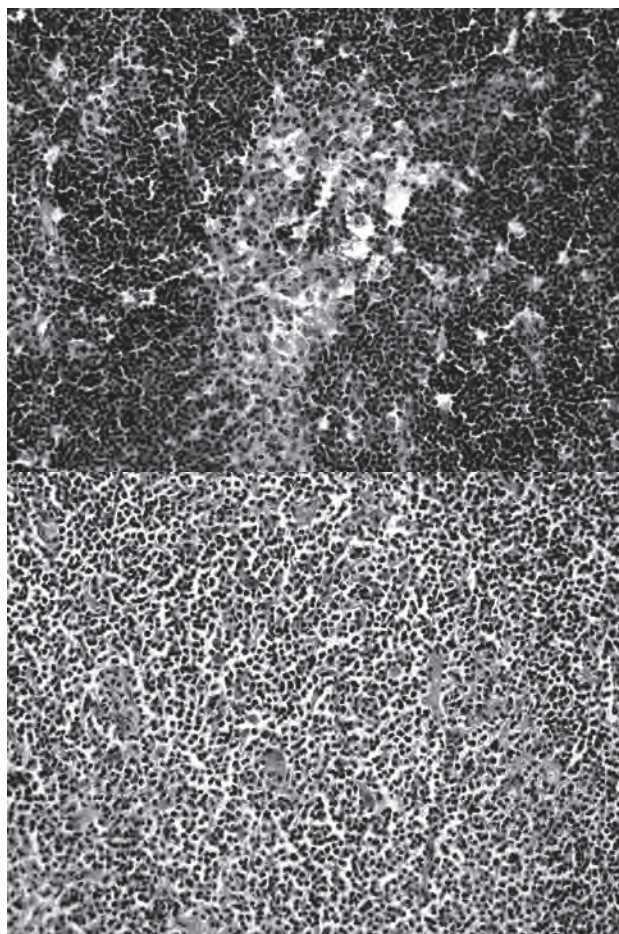


Рис. 3. Опухолевые эпителиоретикулоциты в тимоме. А-очаговый тип расположения, Б-диффузный тип. Видны также многочисленные зрелые лимфоциты. Окраска гематоксилином и эозином, 400х

ми и трихолеммомами). Аналогичные неоплазмы хорошо известны и у хомячков других видов [4, 7].

Новообразования органов репродуктивного тракта встретились только у самок и были представлены аденокарциномами яичника, матки и овидукта. Эти опухоли способны образовывать множественные диссеминаты по брюшине и метастазы в легких. Кроме того, у самок было найдено по одной кистозной аденокарциноме легких и аденокарциноме почки.

Гематопоэтические опухоли с частотой 6% были обнаружены только у самцов и представляли собой мелкоклеточные лимфомы/лейкозы с увеличением печени и селезенки и инфильтрацией их опухолевыми клетками типа пролимфоцитов и малых лимфоцитов с замещением нормальных структур. Из неопухолевой патологии при некропсии в исследованной популяции были найдены абсцедирующая пневмония, гнойный метрит (пиометра), гиперпластический гастрит (преджелудка), обтурирующие безоары желудка (с развитием кахексии), продуктивные хронические гепатит и колит, нарушения при-

куса (malocclusion), склерозирующий продуктивный миокардит (кардиомиопатия), сенильная атрофия селезенки, болезнь Тайзера и эксфолиативная дерматопатия.

Таким образом, хомячок Кэмпбелла является видом с достаточно высокой частотой и оригинальным спектром спонтанных опухолей и может быть полезным модельным объектом для экспериментальной онкологии, особенно, для моделирования тимом типа B1 человека, которые не встречаются у лабораторных мышей и крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brandes K., Fend F., Monecke S. et al. Comparative morphologic and immunohistochemical investigation of spontaneously occurring thymomas in a colony of European hamsters // *Vet. Pathol.*—2004.—Vol. 41.—P. 346-352.
2. Ghadially F.N., Illman O. Naturally occurring thymomas in the European hamster // *J. Path. Bact.*—1965.—Vol. 90.—P. 465-469.
3. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues.—Lion: IACR Press.—2001.—351 p.
4. Kondo H., Onuma M., Shibuya H., Sato T. Spontaneous Tumors in Domestic Hamsters // *Vet. Pathol.*—2008.—Vol. 45.—P. 674-680.
5. Maronpot R.R. (Ed) Pathology of the mouse: reference and atlas.—Vienna: Cache River Press.—1999.—700 p.
6. Mohr U. (Ed) International Classification of Rodent Tumors. The Mouse.—Berlin: Springer-Verlag.—2001.—476 p.
7. Percy D.H., Barthold S.W. Pathology of Laboratory Rodents and Rabbits.—2nd ed.—Ames, IA: Iowa State University Press.—2001.—315 p.

Поступила в редакцию 15.06.2014 г.

V.N. Manskikh¹, O.S. Gancharova¹, O.N. Shekarova², K.A. Rogovin^{2,3}

Spontaneous tumors in the Campbell hamster: A possible new model of experimental oncology

¹A.N.Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology of M.V.Lomonosov State University,

²A.N.Severtsov Institute of Ecology and Evolution,

³Faculty of Biology of M.V.Lomonosov State University Moscow

The spectrum of spontaneous tumors in the Campbell hamsters has not been described yet. 152 Campbell hamsters (110 females and 42 males), spontaneously died by ordinary death, underwent the necropsy and the histopathological examination. Tumors were found in 50% of males and in 48% of females dead after the achievement of the first tumor development age (430 and 260 days respectively). The main type of tumors in Campbell hamsters was thymoma of B1 type which is known in human, but unusual in laboratory animals. The thymomas had low grade of malignancy, did not induce the wasting syndrome and did not metastasize. It is probable that thymoma B1 kills the animals by the dislocation of mediastinal organs. Frequency of this tumor was 40% in males and 40% in females dead after the achievement of the first tumor development age. Any sex differences were not found although males dead with thymoma had significantly more evident reproductive success in comparison with animals without this tumor. Besides, thymomas, squamous carcinomas of forestomach (in males and females), skin carcinomas (in males and females), adenocarcinomas of reproductive system, kidney and lung (in females only) and small-cell lymphomas (in males only) were found. Hence, spontaneous tumors in Campbell hamsters could be useful as a model for research in the experimental oncology, especially as unique model of human thymoma of B1 type which has not been observed in laboratory mice and rats yet.

Key words: spontaneous tumors, thymoma type B1, Campbell hamsters, experimental oncology