

Про іннервацію ракових пухлин молочних залоз мишей

Б. С. Ручковський

Незважаючи на незаперечні успіхи, досягнуті особливо за останні роки у справі вивчення ролі центральної нервової системи в патогенезі пухлинної хвороби, і досі лишається ще багато нез'ясованого в питанні про морфологію периферичної нервової системи при цьому захворюванні.

Дослідження, проведені на протязі тривалого часу, не давали вказівок про наявність нервових утворень у пухлинах. Точка зору, що встановилася на підставі цього, а саме висновок про відсутність нервових утворень у пухлинах, була наслідком недосконалості методик, якими користувались дослідники.

Позитивні результати з питання про нервові утворення в групі доброякісних пухлин шкіри були одержані А. Карпицьким у лабораторії проф. М. М. Руднева в 70-х роках минулого століття. Автор не тільки довів наявність нервів у пухлинах, а й висловив припущення про можливість їх проліферацію.

Пізніше, через значний період часу після досліджень Карпицького, була опублікована праця Юнга (1897). Її авторові вдалося виявити нерви в саркомі, карциномі і міксомі. Проте Юнг не ставив питання про значення виявлених ним нервів і не аналізував питання, чи створюють вони інтегральну частину новоутворення, а лише висловився на користь того, що частина виявлених ним нервів належить до вазомоторів.

Після ряду марних спроб виявити нервові елементи в пухлинах, зроблених після опублікування праці Юнга, був проведений ряд досліджень, авторам яких вдалося виявити в деяких пухлинах нервові елементи. Слід сказати, що до цього часу в науці досить міцно утвердився погляд, згідно з яким вважалось, що пухлини не мають іннервації, отже, їх розглядали як утворення автономні, позбавлені впливу нервової системи організму.

Вирішальне значення у виявленні нервових елементів у новоутвореннях відіграло удосконалення нейрогістологічних методик.

Переходячи до викладення сучасних нам даних про іннервацію пухлин, слід нагадати, що одними з перших дослідників, які внесли певну ясність у це до того досить заплутане питання, були В. М. Назаров і І. Я. Якобсон (1924). Цим авторам вдалося виявити нервові елементи (волокна) тільки в стромі ракових пухлин і в папіломах, причому здебільшого вони знаходили їх дегенеративно зміненими. Поряд з дегенеративним (дистрофічним) процесом Назаров і Якобсон описали картину вrostання нервових елементів — характерний вид ростучих нервових волокон, а також наявність колб росту. В саркомі їм не вдалося виявити нервових утворень.

Нижче ми спинимось на літературних даних з питання про іннервацію пухлин, які розвиваються природно, тобто так званих спонтанних пухлин у тварин і людини, і перещепних пухлин у тварин, не торкаючись

головну роль відіграв механічний фактор, а саме умови, створювані контактом між пухлиною і спинним мозком і відповідним тисненням.

Т. Д. Горделадзе (1953) на підставі вивчення ряду доброякісних і злоякісних пухлин людини прийшов до висновку, що новоутворення різного гістогенезу і різної локалізації характеризуються певними особливостями як щодо структури нервових елементів, так і щодо змін в цих елементах, причому ці особливості тісно пов'язані із ступенем диференціювання, видом і локалізацією пухлини.

Є. Д. Двужильна (1953), вивчаючи зміни в нервах при раку і доброякісних пухлинах молочної залози у жінок, констатувала дистрофічні і некротичні зміни в нервових утвореннях, причому при доброякісних пухлинах молочної залози ці зміни були виражені в меншій мірі.

Р. І. Полькіна (1955), яка також вивчала іннервацію доброякісних і злоякісних пухлин молочної залози людини, знаходила у досліджуваних пухлинах нервові елементи в різному стані, починаючи від цілком нормальної структури пучків, окремих волокон і закінчень, включаючи явище проліферації і кінчаючи вираженими дистрофічними змінами.

Дистрофічні зміни в нервах ракових пухлин шлунка описала Ю. М. Гришаєва (1953); у доброякісних і злоякісних епітеліомах слинних залоз людини — І. В. Скородумова (1955).

Ми вивчали іннервацію ракових пухлин молочних залоз мишей. Наскільки можна судити за вітчизняною і зарубіжною літературою, яка є в нашому розпорядженні, це питання досі ще не висвітлене.

Були досліджені пухлини молочних залоз мишей-самок високоракових порід А, С₃НА, а також миші породи СС₅₇. Всього був досліджений 21 випадок, з них новоутворень молочних залоз мишей високоракової породи А було два, породи С₃НА — 15 і ракових пухлин молочних залоз мишей породи СС₅₇ — чотири. В останніх чотирьох випадках пухлини молочних залоз у мишей-самок розвинулись внаслідок того, що з моменту народження їх годували самки порід А або С₃НА, в молоці яких міститься вірусоподібний агент — так званий фактор молока.

Пухлини у мишей в середньому виникали в 7,5—8,5-місячному віці (найбільш ранній строк виявлення пухлин — 7 міс., найбільш пізній — 12,5 міс. від народження). Предметом дослідження були новоутворення через 1—3 міс. з моменту їх виявлення. Найчастіше новоутворення уражувало п'яту пару молочних залоз (як відомо, у мишей налічується п'ять пар молочних залоз, розташованих у вигляді плоских тяжів під шкірою, причому три пари молочних залоз знаходяться у передній частині тіла і дві — в задній). На другому місці за частотою ураження стояла перша пара молочних залоз.

В усіх випадках ми досліджували як пухлину (її центральну і периферичну зони), так і тканини, що оточують пухлину.

Матеріал, який треба було вивчити (крім трьох випадків), був взятий у мишей, яких спеціально з цією метою убили. Матеріал фіксували в 10—12%-ному розчині нейтрального формаліну. З пухлини і прилеглих до неї тканин на заморожувальному мікроскопі готували тотальні, в одних випадках поздовжні, в інших — поперечні зрізи завтовшки від 20 до 40 μ , в середньому по 10—15 препаратів у кожному досліджуваному випадку. Гістологічні зрізи імпрегнували азотнокислим сріблом за методом Більшовського-Грос і Кампоса з наступним золотінням і дофарбуванням тканинних елементів гематоксиліном. Крім того, для загального орієнтування частину матеріалу зафарбовували гематоксилін-еозином.

При гістологічному дослідженні було встановлено, що всі пухлини є карциномами. Серед них виявлялись як аденокарциноми, так і скіррозні форми ракових пухлин молочних залоз.

У частинах пухлини, розташованих як периферично, так і центрально, виявлялись нервові елементи. Проте на периферії ракових пухлин, особливо в прилеглих до них тканинах, виявлялось значно більше нервових елементів, ніж у глибше розташованих частинах новоутворень. Великі пучки нервових волокон, що проходили по периферії новоутворення, проникали в його глибину і, розгалужуючись тут, слідували далі в різних напрямках (рис. 1). В результаті поділу утворювались більш дрібні пучки нервових волокон, від яких також відходили гілочки в гли-

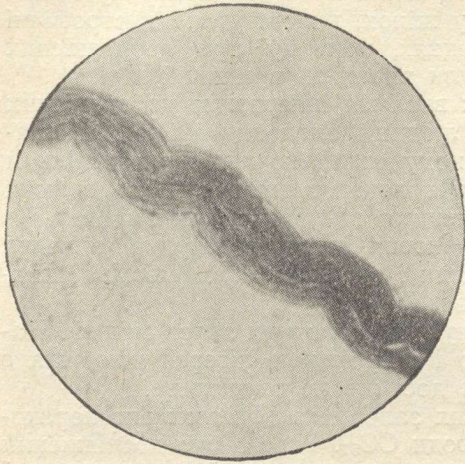


Рис. 1. Великий пучок нервових волокон у раковій пухлині молочної залози миші (периферично розташована ділянка). Збільшення 10×10. Мікрофото.

бину новоутворення. Ці відгалуження досягали окремих клітинних елементів. В обслідуваних випадках були виявлені як м'якушеві, так і безм'якушеві нервові волокна. В периферичних частинах пухлин в ряді випадків нервові провідники утворювали сплетення за рахунок волокон, що відходили від великих і середніх за розміром нервових пучків (рис. 2). Волокна, що відділялись, в свою чергу звивались і утворювали звивини, петлі тощо (рис. 3). В деяких випадках у карциномах мишей пучки утворювали невеликі сплетення, від петель яких відходили тонкі гілочки (рис. 4). Їх волокна закінчувались потовщеннями, окресленими світлою зоною, яка стикалася з пухлинними клітинами (рис. 5).

Нема сумніву в тому, що частина нервових волокон належала тканинам, в яких розвинулась пухлина (їх прийнято називати «передіснуючими»), тоді як інша їх частина являла собою волокна, що проросли в пухлину з прилеглих сплеть і, отже, є волокнами, що іннервують новоутворення в процесі його розвитку, тобто становлять нові іннерваційні зв'язки. Ряд авторів називає їх новоутвореними нервами.

Отже, ці нервові елементи становлять врослі в новоутворення в процесі його розвитку нервові волокна. Вони розгалужуються серед пухлинних клітин і закінчуються терміналами, стикаючись з пухлинними клітинами. Але поряд з проростанням волокон у пухлинну тканину в процесі розвитку новоутворення відбуваються і дистрофічні зміни, які охоплюють велику частину нервових елементів. Ми спостерігали різні стадії таких дистрофічних змін. Початкова стадія цих змін характеризувалась гіперімпрегнацією нервових волокон і нервових пучків. У більш вираженому ступені дистрофії спостерігалось нерівномірне набухання з утворенням по ходу нервових волокон сигароподібних і варикозних потовщень. При цьому відзначались зміни як неврилими безм'якушевих волокон, так і мієлінової оболонки м'якушевих волокон. Виявлялись і більш тяжкі дистрофічні зміни, при яких нервові волокна подекуди фрагментувались, ставали переривистими. Спостерігалась також вакуолізація безм'якушевих нервових волокон (рис. 6).

Слід підкреслити, що дистрофічні зміни в нервових елементах спостерігались не тільки в межах досліджуваних пухлин, а також і в оточуючих новоутворення тканинах, навіть на деякій відстані від пухлин.

Рис. 2. Р. волокон н залози

Рис. 3. Відг. локон і прс ділянки ра 36

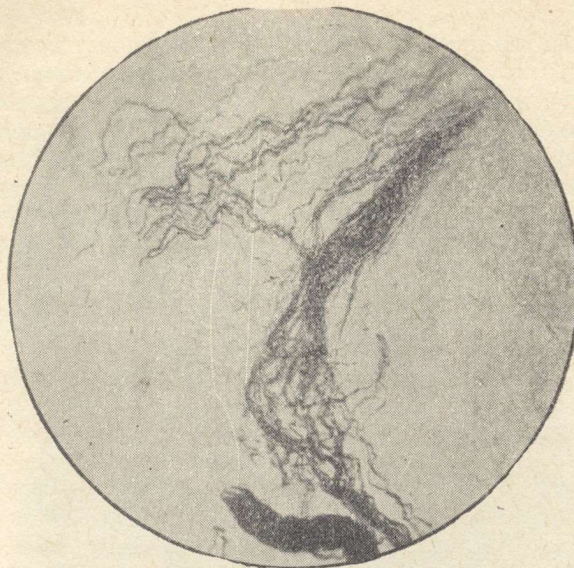


Рис. 2. Розволокнення великого пучка нервових волокон на периферії ракової пухлини молочної залози миші. Збільшення 10×5 . Мікрофото.



Рис. 3. Відгалуження від сплетення нервових волокон і проникнення їх в центрально розташовані ділянки ракової пухлини молочної залози миші. Збільшення 10×10 . Мікрофото.



Рис. 4. Тонкі нервові волокна, що відділились від петель сплетень, серед клітинних елементів центральних ділянок ракової пухлини молочної залози миші. Збільшення 100×10 . Мікрофото.

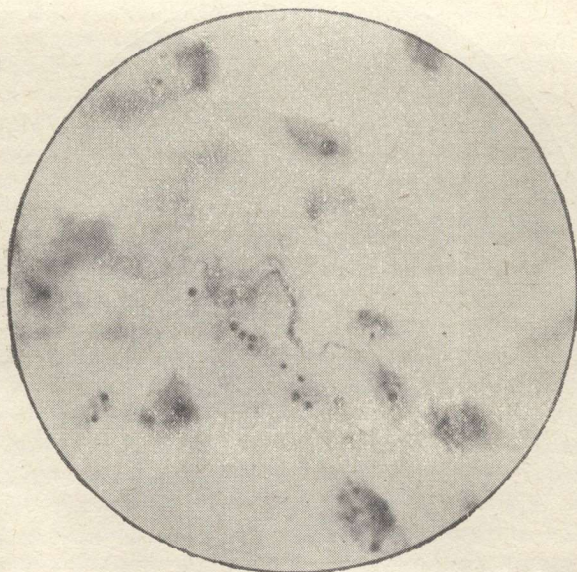


Рис. 5. Закінчення нервового волокна на пухлинній клітині. Збільшення 100×10 . Мікрофото.

Ці зміни полягали у спіральному звивистості

Цікаво відзначити, що спостерігались дистрофічні зміни в м'язах. Ці зміни полягали в претермінальних волокнах, які здавалися здувуватися. Отже, м'язові симпатичні

Рис. 6.
ку рак

Отже, проведення в молочних залозах миші процесу розвитку нервових утворень в результаті вроджених

Однак поряд з цим виявлялись виражені нервові утворення в різних тканинах, що при менш виражені. Зміни в тканинах на деяких

Виявлені зміни в цих їх тканинах вказують

Таким чином, пухлини дають підстави для нервових імпульсів

¹ За допомогою, в біол. наук І. В. Торська

Ці зміни полягали у вакуолізації, сигароподібному потовщенні, посиленій спіральної звивистості нервових волокон.

Цікаво відзначити, що в тканинах, які оточують пухлину, спостерігались дистрофічні зміни моторних волокон, що іннервують відповідні м'язи. Ці зміни полягали в ураженні моторних закінчень і деформації претермінальних волокон — їх розщепленні, вакуолізації та сигароподібному здутті. Отже, дистрофічним процесом були охоплені пучки безм'якушевих симпатичних сплетень, еферентні волокна та їх закінчення¹.

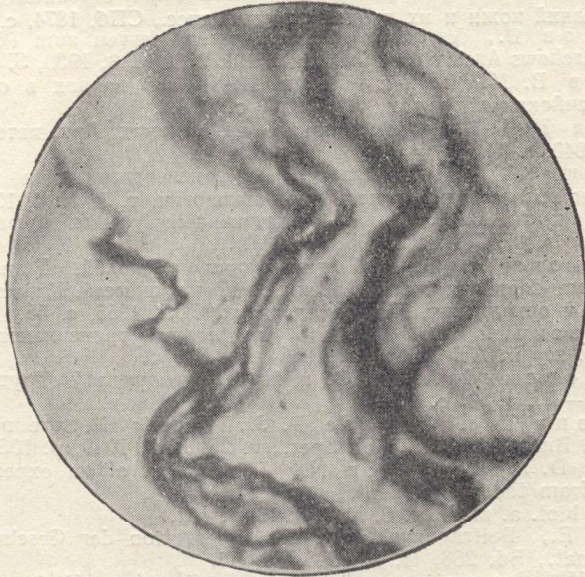


Рис. 6. Реактивна зміна волокон у нервовому пучку ракової пухлини молочної залози миші. Збільшення 100×10 . Мікрофото.

Отже, проведені нами дослідження показали, що ракові пухлини молочних залоз мишей мають іннервацію. Встановлено також, що в процесі розвитку новоутворень виникають нові іннерваційні зв'язки в результаті вrostання нервових волокон і утворення терміналей.

Однак поряд з цим в елементах нервової системи ракових пухлин виявлялись виражені дистрофічні зміни. Вони охоплювали не тільки нервові утворення в межах ракових пухлин мишей, а й нервові елементи тканин, що прилягають до новоутворення, правда, тут вони були менш виражені. Зміни в стані іннервації спостерігались нами також і в тканинах на деякій відстані від новоутворення.

Виявлені зміни в стані іннервації ракових пухлин мишей і оточуючих їх тканин вказують на порушення провідності нервових імпульсів.

Таким чином, описані морфологічні зміни в нервових утвореннях пухлин дають підставу говорити про порушення нормальної провідності нервових імпульсів по волокнах, охоплених дистрофічним процесом.

¹ За допомогу, надану в порядку консультації, висловлюю вдячність канд. біол. наук І. В. Торській.

ЛИТЕРАТУРА

- Горделадзе Т. Д., К вопросу о состоянии иннервации опухолей и окружающих их тканей, автореф. канд. дисс., Тбилиси, Грузмедиздат, 1953, с. 22.
- Гришаева Ю. М., Изменения нервов в раковых опухолях желудка, 14 научн. сессия Куйбышевского мед. ин-та, Тезисы докл., Куйбышев, 1953, с. 38.
- Двужильная Е. Д., Изменения в нервах при раке и доброкачественных опухолях молочной железы, Врач. дело, № 9, 1953.
- Кандаратский В. С., Состояние нервной системы матки при раке и фибриллярная структура в раковой ткани, Труды Казанского мед. ин-та, Казань, в. I, 1938, с. 201.
- Карницкий А., К учению о гистологическом строении простых сосочковых новообразований кожи и их происхождении, дисс., СПб, 1874, с. 24.
- Мартинов В., Verhalten der peripheren Nerven zum Plattenepithelkrebs des Menschen, Virchows Archiv f. path. Anat., Bd. 278, H. 3, 1930, S. 498.
- Назаров В. М. и Якобсон И. Я., О нервах в опухолях, Труды XVI съезда российских хирургов, Л., 1925, с. 298.
- Позоева Н. Г., Нервные волокна в нейриномах, Арх. патол. анат. и патол. физиол., т. VI, 1940, с. 34.
- Полькина Р. И., О нервах в доброкачественных и злокачественных опухолях молочной железы человека, Вопр. онкологии, т. 1, № 4, 1955, с. 22.
- Ручковский Б. С., Роль отечественных ученых в развитии экспер. онкологии, Изд-во АН УССР, К., 1953, с. 267.
- Скородумова И. В., Об иннервации опухолей, Тезисы докл. науч. сессии по проблеме «Нервная система в опухолевом процессе», Киевский науч.-исслед. рентгено-радиол. и онкол. ин-т, К., Госмедиздат УССР, 1955, с. 55.
- Черняховский О. Г., Про иннервацию трансплантационной мишачої карциномы, Мед. журн. АН УРСР, т. VIII, в. 2, 1938.
- Черняховский А. Г., Об иннервации опухолей, Труды I съезда онкологов УССР, М.—Л., 1940, с. 192.
- Savazzana P. e. Cevese P. J., Reperto di fibre nervose in tumori vegenanti umani, Bull. Soc. Ital. biol. Sper., v. 25, № 8, 1949, p. 1051.
- Duncan D. a. Bellegie N., Penetration of an experimental sarcoma by nerve fibers from the spinal cord. Texas rep. biol. a. med., v. 6, № 4, 1948, p. 461.
- Herzog E., Beitrag zur Frage der Innervation der Geschwülste, Virchows Arch. f. path. Anat., Bd. 268, H. 3, 1928, S. 536.
- Oertel H., Innervation and tumor growth. A preliminary report Canad. M. A. J. v. 18, 1928, p. 135.
- Oertel H., Innervation of human cancer., J. of Path. a. Bact., v. 32, 1929, p. 557.
- Oertel H., Zur Innervation der Geschwülste, Virchows Arch. f. path. Anat., Bd. 292, H. 2, 1934, S. 249.
- Oertel H., Nye H. and Thomlinson B. A., A further contribution to the knowledge of innervation of human tumors, J. Path. a. Bact., v. 34, 1931, p. 661.
- Young H. H., On the presence of nerves in tumors and other structures in them as revealed by a modification of Ehrlich's method of «vital staining» with methylene blue, J. exper. med., v. 2, № 1, 1897, p. 1.
- Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР,
лабораторія захисних і компенсаторних функцій.

Об иннервации раковых опухолей молочных желез мышей

Б. С. Ручковский

Резюме

В работе приводятся литературные данные по вопросу об иннервации перевивных опухолей животных и новообразований человека, а также данные собственных исследований по изучению иннервации раковых опухолей молочных желез мышей (самок высококачественных пород А, С₃НА и породы СС₅₇).

Общее количество обследованных случаев — 21 (аденокарциномы и скirrosные формы раковых опухолей). Гистологические срезы импрегнировались азотнокислым серебром по методу Бильшовского—Грос о Кампоса с последующим золочением и докрашиванием тканевых элементов гематоксилином. Для выяснения гистологического строения часть материала окрашивалась гематоксилин-эозином.

Проведенные на молочных желез мыши создания нов ных волокон и обра ментах нервной сист ные дистрофические ные образования в п окружающих опухо Дистрофические мышей и окружающ проводимости нервн цессом.

On the Inner

The author presen culated tumours and investigations on the of the high-cancer stra were investigated (a tumours).

The investigation cancers in mice ar formed in the proces of neural fibres and however, pronounced of the nervous system only the neural elen surrounding the tumo nounced.

The dystrophic c tumours and of the s conductivity of nervo

Проведенные нами исследования показали, что раковые опухоли молочных желез мышей иннервированы, а также что в процессе их развития создаются новые иннервационные связи за счет врастания нервных волокон и образования терминалий. Однако наряду с этим в элементах нервной системы раковых опухолей обнаруживаются выраженные дистрофические изменения, которые охватывали не только нервные образования в пределах опухолей, но и нервные элементы тканей, окружающих опухоль; в последних они выражены в меньшей степени.

Дистрофические изменения в нервных элементах раковых опухолей мышей и окружающих их тканей указывают на нарушение нормальной проводимости нервных импульсов по волокнам, охваченным этим процессом.

On the Innervation of Mammary Tumours in Mice

B. S. Ruchkovsky

Summary

The author presents data from the literature on the innervation of re-inoculated tumours and neoplasms in Man, as well as the findings of his own investigations on the innervation of mammary tumours in mice (in females of the high-cancer strains A, C₃HA and of the CC₅₇ strain). A total of 21 cases were investigated (adenocarcinomas and schirrhous forms of cancerous tumours).

The investigations conducted by the author showed that mammary cancers in mice are innervated and that new nervous connections are formed in the process of their development on account of the ingrowing of neural fibres and the formation of terminals. At the same time, however, pronounced dystrophic changes are revealed in the elements of the nervous system of cancerous tumours, these changes embracing not only the neural elements within the tumours, but those of the tissues surrounding the tumour as well; in the latter they are somewhat less pronounced.

The dystrophic changes in the neural elements of the mouse cancerous tumours and of the surrounding tissues indicate a disturbance in the normal conductivity of nervous impulses in the tissues affected by this process.