

Вплив експериментального неврозу на гонадотропну функцію гіпофіза і передракові зміни в молочних залозах у мишей лінії C_3H

Н. М. Туркевич

Дослідження ряду авторів показали, що функціональне ослаблення вищих відділів центральної нервової системи сприяє розвитку злоякісних пухлин (М. К. Петрова, Є. М. Самунджан, Є. П. Нестерова-Кожевникова та ін.).

Спостерігаючи розвиток пухлин молочних залоз у мишей високоракової лінії C_3H і у мишей низькоракрової лінії C_{57} , яким був введений фактор молока, ми також прийшли до висновку, що у тварин, нервову систему яких протягом тривалого часу піддавали надмірному напруженню, зв'язаному з виробленням і підтриманням системи умовних рефлексів, пухлини молочних залоз виникали частіше і в більш ранньому віці, ніж у мишей контрольної групи (1957).

Численні дослідники намагались з'ясувати, яким шляхом впливи на вищі відділи центральної нервової системи можуть сприяти виникненню пухлин. Зокрема, було висловлено припущення, що розлади нервової системи викликають зміни функцій ендокринних залоз і сполучної тканини, а також порушують обмін речовин, що може істотно впливати на розвиток пухлин. Проте будь-яких експериментальних даних з цього питання ми в літературі не знайшли.

Нам здавалося, що для з'ясування того, яким шляхом порушення вищих відділів центральної нервової системи сприяє розвитку пухлин молочних залоз у мишей високоракових ліній, великий інтерес становить вивчення впливу експериментального неврозу на гонадотропну і мамотропну функції гіпофіза. Підставою для такого припущення є здобуті останнім часом факти, які свідчать про те, що гормони гіпофіза відіграють важливу роль у розвитку пухлин молочних залоз (Леб і Кіртц, 1939; Мюльбок, 1952, 1956, та ін.) і що гіпофіз тісно зв'язаний морфологічно і функціонально з гіпоталамусом, а через нього з вищими відділами центральної нервової системи (Гарріс, 1957; Я. Д. Кіршенблат, 1952; Генес, 1955).

В ендокринологічній літературі є вказівки на те, що фактори, які порушують вищу нервову діяльність, також впливають на морфологічні і функціональні зміни гіпофіза.

Бюржерд та ін. (1953) повідомляють про морфологічні дослідження ендокринних органів морських свинок, собак і кроликів, яких піддавали дії сильного звукового подразника протягом часу від 1 хв. до 4 год. У переній частці гіпофіза цих тварин спостерігалось збільшення кількості еозинофілів, тоді як хромофобних клітин майже не було. Ці зміни, які свідчать про підвищення активності передньої частки гіпофіза, були виявлені у всіх тварин, підданих короткочасному трав-

муванню і, на думку авторів, є неспецифічною реакцією на шкідливий вплив. У кроликів, підданих більш тривалій дії звукового подразника, ендокринні залози не виявляли ознак підвищеної активності. Очевидно, тварини поступово пристосовувались до інтенсивного подразника. Дальше посилення дії сильного подразника спричиняло тяжкі порушення в організмі, які приводили тварин до загибелі.

Ниятянсі і Янкяля (1954) вивчали структурні зміни гіпофіза і надниркових залоз шурів, у яких на протязі 12—105 днів викликали «психічне» збудження за допомогою яскравих спалахів світла, джазової музики тощо. В результаті такого впливу збільшилась вага гіпофіза і надниркових залоз. В гіпофізі різко збільшилась загальна кількість клітин і виявлено зморщування і деформацію їх ядер та помутніння протоплазми. В надниркових залозах клітини були гіпертрофовані, вакуолізовані і багато ядер розбухлі. Особливо різкі зміни клітин відзначались у корковій речовині.

У пізніше надрукованій роботі Ниятянсі і Янкяля (1955) повідомили про гістологічні зміни статевих залоз у шурів-самців, яких щодня протягом двох годин через нерівномірні проміжки часу піддавали дії яскравих спалахів світла і голосних шумів (впливи середньої сили). На підставі своїх морфологічних досліджень автори висловлюють припущення, що посилення сперматогенезу, яке спостерігається на початку досліду, є результатом посилення секреції гіпофізарного гонадотропіну, причому гіперфункція гіпофіза є неспецифічною відповіддю на подразнення, опосередковане корою великих півкуль головного мозку і гіпоталамічною ділянкою.

Більш тривалий вплив на нервову систему тварин приводив до зниження секреції гонадотропіну й атрофічних змін у сім'яниках, а ще триваліший — до адаптації тварин і відновлення сперматогенезу. Фазність реактивних змін при впливах на нервову систему тварин автори пояснюють, виходячи з уявлень про фазність перебігу реакції напруження та адаптаційного синдрому за Селі.

Уже ці нечисленні літературні дані свідчать про зміну функції гіпофіза (а внаслідок цього і статевого циклу) у тварин, у яких в результаті перенапруження подразнювального процесу було спричинене порушення вищої нервової діяльності.

Метою цієї роботи було вивчити зміни гонадотропної функції гіпофіза і морфологічних змін у молочних залозах мишей лінії C₃HA під впливом експериментального неврозу.

Експериментальний невроз у мишей ми викликали за дещо зміненою методикою М. К. Петрової і Є. Ф. Меліхової. Мишей вміщали в електродну клітку, підлога якої зроблена з вузьких мідних дрітвинок. При натисненні кнопки по підлозі проходив електричний струм напругою 15—20 в. За дві-три секунди до увімкнення електричного струму лунав дзвінок, який переставав дзвонити одночасно з припиненням дії електричного струму. Дія безумовного подразника — електричного струму — в перші два-три дні тривала 5—10 сек., потім скорочувалась до 2 сек., а дуже часто струм зовсім не застосовували. Дія умовного подразника — дзвінка — поступово подовжувалась до 5—7 хв. Мишей невротизували на протязі місяця щодня 10 сполученнями дії дзвінка й електроструму з інтервалами по 2 хв.

Умовнозахисна реакція проявлялась у тому, що миші, почувши дзвінок, бігли у задні кутки клітки, видирались одна на одну і застигали у неприродно напружених позах, прагнучи якомога тісніше притиснутись до стінки або піднятись вище.

Через 10—12 днів досить було дії одного тільки умовного подразника, щоб миші приймали напружені пози і в них починалась посилена задишка.

Щоб з'ясувати, як відбивається таке травмування нервової си-

стеми на вищій нервовій діяльності і чи справді вона порушується, ми вивчали умовнорефлекторну діяльність у п'яти мишей в спеціальній клітці для вивчення умовних рефлексів до і після невротизації. Виявлялось, що травмування нервової системи мишей в електродній клітці приводить до значних порушень їх умовнорефлекторної діяльності. Ці порушення полягали в розгальмуванні негативного умовного рефлексу і в частковому зникненні позитивних умовних рефлексів.

Дослідження гонадотропної функції гіпофіза провадилось за загальноприйнятою біологічною методикою (С. П. Ніколайчук, 1951). Суть цієї методики полягала в такому:

Інфантильним самкам, вагою 6—8 г, вводили двічі на день протягом чотирьох днів екстракти, виготовлені з трьох досліджуваних гіпофізів. Із збільшення ваги статевих органів у мишей-реципієнтів судили про гонадотропну, переважно фолікулоstimулюючу функцію досліджуваних тварин. Отже, в наших дослідах в основному йдеться про фолікулоstimулюючу функцію гіпофіза.

Дослідження були проведені в чотирьох серіях: у першій і другій серіях — на мишах лінії С₃НА на другий день після припинення невротизації, в третій серії — також на мишах лінії С₃НА через місяць після невротизації і в четвертій серії — на білих лабораторних мишах на другий день після припинення невротизації.

Перша серія дослідів була проведена на 12 мишах-самках лінії С₃НА в липні і серпні. Вік піддослідних мишей наприкінці невротизації досягав шести місяців.

Результати дослідів першої серії наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Вплив експериментального неврозу на гонадотропну функцію гіпофіза у мишей (перша серія)

№ миші	Введена тканина гіпофізів від мишей	Вага гонад у інфантильних самок	
		абсолютна в мг	відносна
1	Піддослідних в стадії дієструс . . .	47	6,6
2	» в стадії еструс . . .	51	5,5
3	Контрольних в стадії дієструс . . .	14	2,0
4	» в стадії еструс	11	1,6

Як видно з табл. 1, вага статевих органів у мишей-реципієнтів під впливом введення здрібненої тканини гіпофізів невротизованих мишей значно більша, ніж у мишей, яким вводили наважку гіпофізів контрольних мишей. Так, відносна вага статевих органів мишей-реципієнтів під впливом введення тканини гіпофізів невротизованих мишей в стадії дієструс становила 6,6, тоді як у реципієнтів, яким вводили гіпофізарну тканину контрольних мишей, вага статевих органів в середньому досягала лише 2,0.

У другій серії дослідів по вивченню гонадотропної активності гіпофіза у невротизованих мишей ми одержали аналогічні результати. В цій серії дослідів збільшення ваги статевих органів у мишей-реципієнтів після введення здрібненої тканини гіпофізів невротизованих мишей було не дуже значним, але воно все ж було більш виразним, ніж у мишей, яким вводили гіпофізарну тканину від контрольних тварин (відповідно відносна вага статевих органів у мишей реципієнтів становила 2,9 і 2,1).

Результати дослідів другої серії можна бачити з табл. 2.

Більш слабку реакцію мишей на введення гіпофізарної тканини в

Таблиця 2

Вплив експериментального неврозу на гонадотропну функцію гіпофіза
у мишей лінії C₃HA
(друга серія)

№ миші	Введена тканина гіпофізів від мишей	Вага гонад у інфантильних самок	
		абсолютна в мг	відносна
1	Піддослідних в стадії дієструс . .	28	3,0
2	Те ж	27	2,8
3	В стадії еструс	28	2,9
4	Те ж	26	2,8
5	Контрольних в стадії дієструс . .	23	2,2
6	Те ж	20	2,1
7	В стадії еструс	20	2,2
8	Те ж	15	1,8
9	Те ж	16	1,5
10	Те ж	11	1,3

дослідах другої серії, очевидно, можна пояснити загальним ослабленням гонадотропної активності гіпофіза у мишей, зв'язаним з періодом року: в липні і серпні, коли була проведена перша серія, миші у віварії посилено розмножувались, а в листопаді і грудні в умовах нашого віварія розмноження мишей майже повністю припинилось.

Отже, незважаючи на деяку різницю, дані дослідів як другої, так і першої серії свідчать про посилення гонадотропної активності у піддослідних мишей.

При вивченні тотальних препаратів молочних залоз піддослідних і контрольних мишей ми в багатьох випадках виявили своєрідні гіперпластичні осередкові розростання епітелію, так звані гіперпластичні альвеолярні вузлики. Ці утворення багатьма авторами (Бітнер, Ендервонт, Погосяни) розглядаються як передракові зміни епітелію молочної залози.

Гіперпластичні вузлики ми виявили у 8 невротизованих мишей з 13 і у 6 контрольних мишей з 10. Отже, кількість мишей, у яких були виявлені гіперпластичні вузлики, в піддослідній і контрольній групах була майже однакова, проте інтенсивність гіперпластичних розростань у піддослідних і контрольних тварин дуже відрізнялась.

Якщо на тотальних препаратах молочних залоз контрольних мишей ми в більшості випадків спостерігали два-три вузлики і тільки в двох випадках середня кількість вузликів досягала чотирьох—шести, то у невротизованих мишей здебільшого було виявлено по 4—6 вузликів, а в двох випадках—20 і більше. В цих самих двох випадках спостерігалась загальна гіперплазія молочних залоз (рис. 1, 2, 3, 4).

В наступній, третій, серії досліджень ми поставили перед собою завдання з'ясувати, як довго після припинення невротизації зберігається підвищене виділення гонадотропінів. Нас особливо цікавило, наскільки постійні ті передракові структурні зміни в молочних залозах, які ми спостерігали у мишей відразу ж після припинення невротизації, чи зникають вони через деякий час після закінчення невротизації, чи продовжують і далі наростати?

З цією метою ми досліджували гонадотропну функцію гіпофіза і структурні зміни в молочних залозах у мишей через місяць після припинення невротизації. Невротизацію ми провадили за такою самою

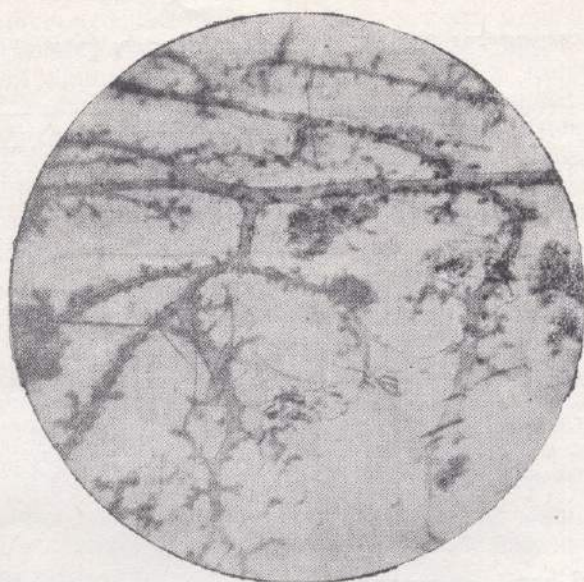


Рис. 1.

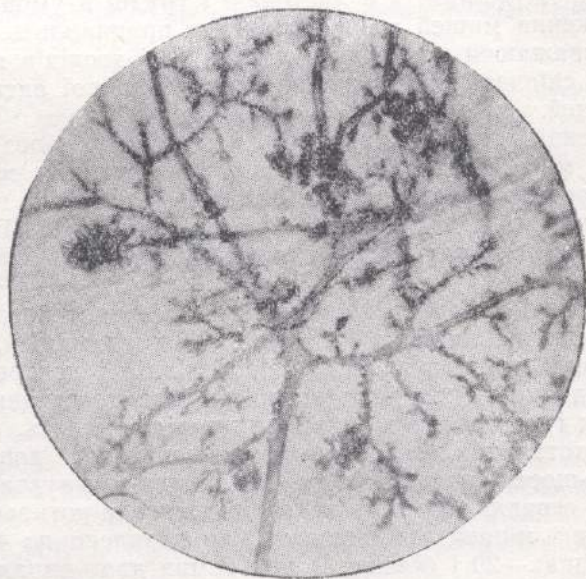


Рис. 2.

Рис. 1 і 2. Молочні залози піддослідних мишей на другий день після невротизації. Видно гіперпластичні вузлики у великій кількості (збільшення 3×6).

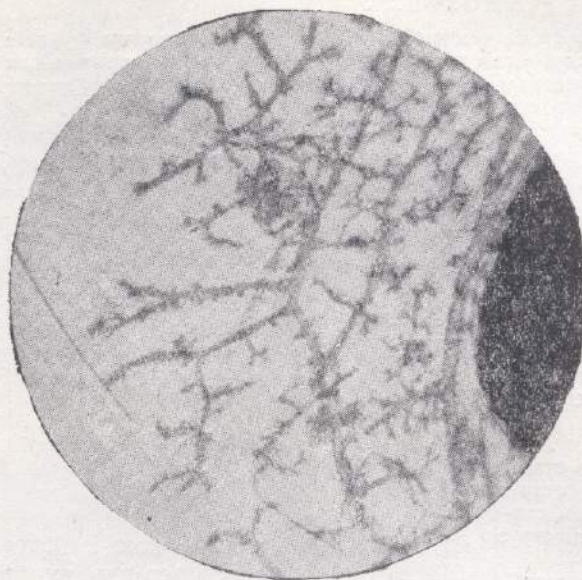


Рис. 3.

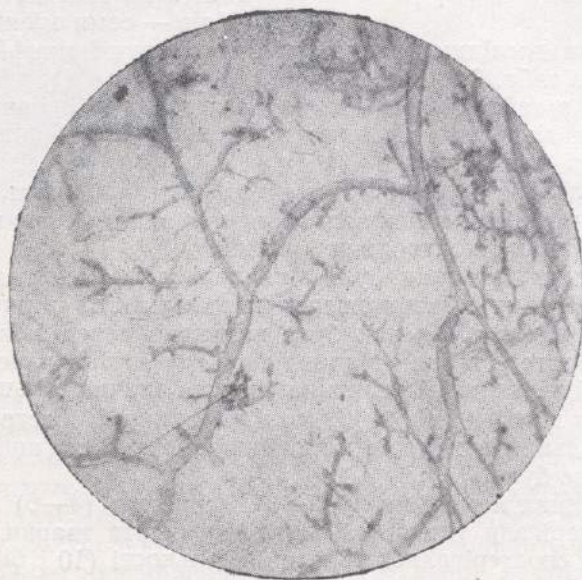


Рис. 4.

Рис. 3 і 4. Молочні залози контрольних мишей. Видно гіперпластичні вузлики в малій кількості (збільшення 3×6).

Таблиця 3

Гонадотропна функція у мишей лінії С₃НА через місяць після припинення невротизації (третя серія)

№ миші	Введена тканина гіпофізів від мишей	Вага гонад у інфантильних самок	
		абсолютна в мг	відносна
1	Піддослідних в стадії дії еструс	27	3,1
2	Те ж	25	2,7
3	» »	24	2,7
4	» » в стадії еструс	23	2,7
5	Контрольних в стадії дії еструс	22	2,9
6	Те ж	18	2,3
7	» » в стадії еструс	25	2,8
8	Те ж	11	1,3
9	» »	14	1,8

Таблиця 4

Гонадотропна функція білих лабораторних мишей після невротизації

Введена тканина гіпофізів від мишей	Вага гонад у інфантильних самок	
	абсолютна в мг	відносна
Піддослідних в стадії дії еструс	31	3,5
Те ж	29	3,2
Піддослідних в стадії еструс	16	1,7
Контрольних в стадії дії еструс	21	2,3
Те ж	24	2,6
Контрольних в стадії еструс	17	1,8

методикою і протягом такого самого періоду, як у перших двох серіях. Вік мишей на початку невротизації дорівнював п'яти місяцям, а на момент закінчення дослідів — семи місяцям.

Результати досліджень гонадотропної функції гіпофіза в цих умовах наведені в табл. 3.

Як видно з табл. 3, збільшення ваги гонад у інфантильних самок після введення гіпофізної тканини від контрольних і піддослідних мишей виявилось однаковим.

На протилежність наведеним вище дослідженням, вивчення тотальних препаратів молочних залоз виявило значну різницю в їх структурі у піддослідних і контрольних мишей.

Гіперпластичні вузлики були виявлені у 9 піддослідних мишей з 13. Майже таке саме співвідношення між кількістю мишей з гіперпластичними вузликами і без них було виявлено серед контрольних тварин — 7 з 9. Проте у тварин піддослідної групи гіперпластичні вузлики були у більшій кількості, і величина їх була значно більша, ніж у контрольних. Крім того, у деяких піддослідних мишей спостерігалась різко виражена загальна гіперплазія молочних залоз, чого у контрольних тварин виявлено не було.

У піддослідних мишей малу (2—3) і середню (4—6) кількість вузликів ми спостерігали тільки у 4 мишей; у решти тварин (5) гіперпластичні вузлики спостерігались у великій кількості (10 і більше). У контрольних мишей ми в жодному випадку не спостерігали вузлики в кількості, що перевищує середню і велику (рис. 5, 6, 7, 8).

Четверта серія досліджень була присвячена з'ясуванню питання — чи властиве підвищення функції гіпофіза під впливом невротизації тільки мишам високоракової лінії С₃НА, чи воно спостерігається також і у мишей іншого походження.

Досліди були поставлені на тримісячних білих лабораторних мишах — самках. Методика і тривалість невротизації були такі самі, як і в попередніх трьох серіях (див. табл. 4).

Гонадотропна функція гіпофіза в стадії еструс у піддослідних білих лабораторних мишей така ж низька, як і у контрольних. В стадії діе-

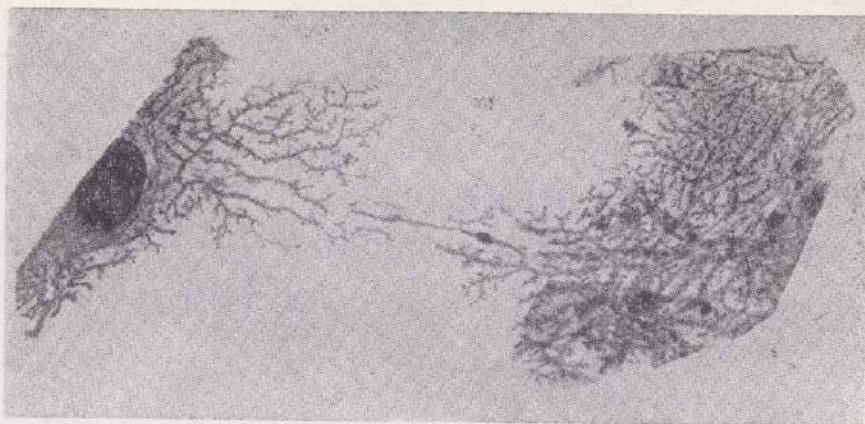


Рис. 5.

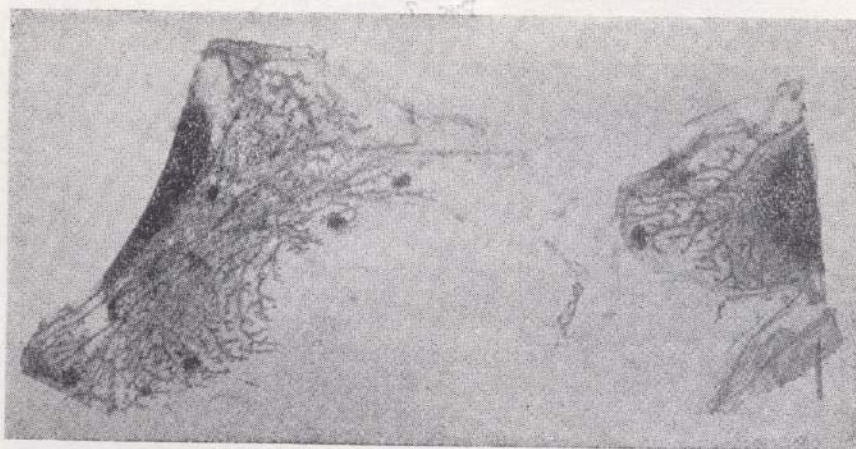


Рис. 6.

Рис. 5 і 6. Молочні залози піддослідних мишей через місяць після невротизації. Видно гіперпластичні вузлики у великій кількості (збільшення в 3 рази).

струс вона значно підвищується як у піддослідних, так і у контрольних тварин. Проте ступінь підвищення гонадотропної функції в стадії дієструсу у піддослідних мишей вищий, ніж у контрольних.

Вивчення тотальних препаратів молочних залоз показало, що структура залоз піддослідних і контрольних мишей нічим істотно не відрізняється. Ні у контрольних, ні у піддослідних тварин ми в жодному випадку не виявили передракових гіперпластичних вузликів.

Отже, на підставі одержаних даних ми робимо висновок, що під впливом експериментального неврозу у мишей підвищується гонадотропна функція гіпофіза. У мишей високоракової лінії S_3NA підвищення гонадотропної функції гіпофіза супроводжується значними змінами в структурі молочних залоз. Після невротизації в молочних залозах спостерігається значне збільшення кількості і розмірів передракових гіперпластичних альвеолярних вузликів. Ці передракові зміни в молочних залозах не тільки не зникають через тривалий час після невротизації, а навіть прогресують. Через місяць після припинення невротизації різниця в кількості гіперпластичних вузликів у піддослідних і контроль-

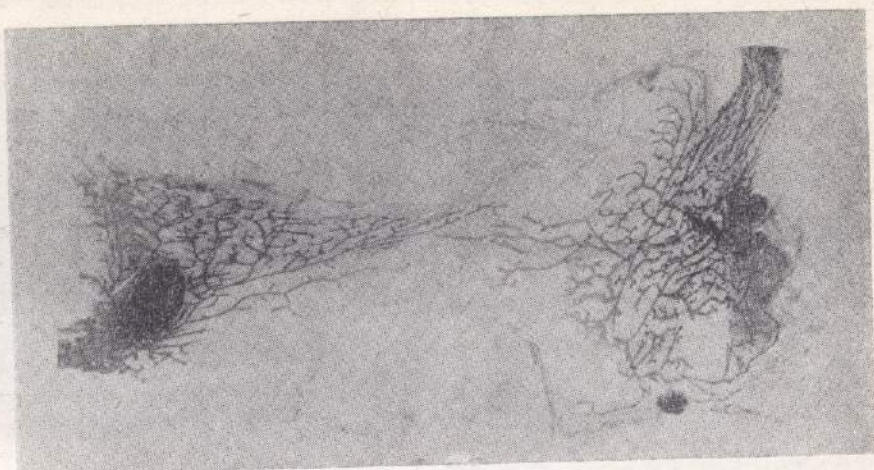


Рис. 7.

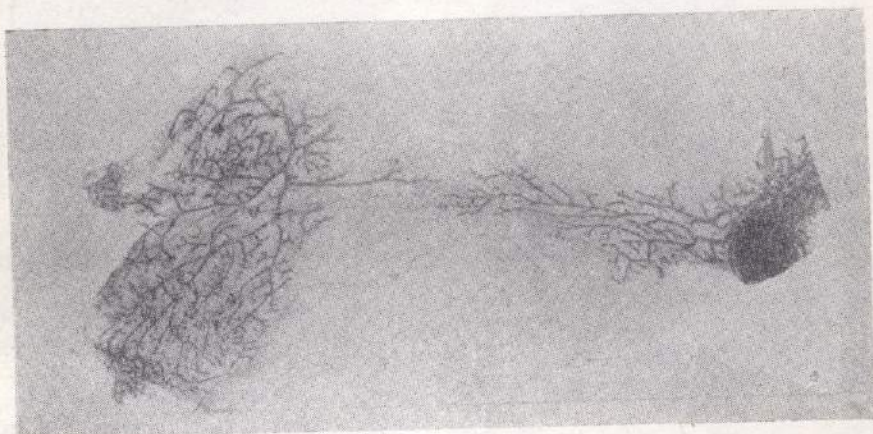


Рис. 8.

Рис. 7 і 8. Молочні залози контрольних мишей. Видно гіперпластичні вузлики в малій кількості (збільшення в 3 рази).

них мишей ставала ще більш значною, ніж негайно після закінчення невротизації. При цьому у піддослідних тварин виявлені вузлики були значно більшими за розміром, ніж у контрольних. Водночас різниці у виділенні гонадотропінів у піддослідних і контрольних мишей у цей період вже не спостерігається.

У білих лабораторних мишей під впливом невротизації гонадотропна функція гіпофіза також дещо підвищується. Однак ніяких істотних морфологічних змін у молочних залозах цих тварин ми не виявили.

Підвищення гонадотропної функції гіпофіза, очевидно, є одним з проявів загальної реакції організму на надзвичайний подразник. Е. З. Юсфіна (1958) показала, що у тварин, у яких під впливом різних подразників (введення формальдегіду, отруєння сулемою) розвинувся адаптаційний синдром, фолікулостимулююча активність гіпофіза підвищувалась.

Ця неспецифічна реакція (підвищення фолікулостимулюючої функції гіпофіза) у мишей, які не мають фактора молока і не чутливі до

нього, не викликає будь-яких істотних змін у молочних залозах. На протилежність цьому у мишей високоракової лінії C_3HA , які мають фактор молока і є чутливими до захворювання на рак молочних залоз, ця неспецифічна реакція посилює ті зміни в молочних залозах, які зумовлюють схильність цих тварин до розвитку у них ракових пухлин.

ЛИТЕРАТУРА

- Генес С. Г., Нервная система и внутренняя секреция, Медгиз, 1955.
 Киршенблат Я. Д., Успехи соврем. биол., 23, 2, 1952, с. 260.
 Нестерова-Кожевникова Е. П., К вопросу об изменении дыхания и гликолиза тканей и роль высшей нервной деятельности при экспериментальном образовании опухолей, Дисс., 1951.
 Николайчук С. П., Врач. дело, 7, 1951, с. 633.
 Петрова М. К., О роли функционально ослабленной коры головного мозга в возникновении различных патологических процессов, Медгиз, 1946.
 Самунджан Е. М., Мед. журн. АН УРСР, 24, 3, 1954, с. 10.
 Туркевич Н. М., Фізіол. журн. АН УРСР, III, 2, 1957, с. 55.
 Юсфина Э. З., Тезисы докладов на конференции, посвященной 40-летию Великой Октябрьской социалистической революции, по проблеме «Гипофиз», М., 1957.
 Burgard P., Souvras H., Valde P., Coste E., Salle J., Com. rend. soc. biol., 147, 23—24, 1953, p. 2007.
 Harris G., Schweiz. med. Wochenschrift, 44, 1956, S. 1252.
 Jänkälä E., Näätänsi E., Suom. tied. toim., Sar A.—V. № 51, 1955, S. 9.
 Loeb L. a. Kirtz M., Am. J. Cancer, 36, 1939, p. 56.
 Mühlbock O., Advan. cancer. res., IV, 1956, p. 371.
 Mühlbock O., Klin. Wochenschrift, 30, 1952, S. 241.
 Näätänsi E., Jänkälä E., Ann. med. exptl. et biol. fenniae, 32, 4, 1954, p. 410.

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця
 Академії наук УРСР,
 лабораторія компенсаторних
 і захисних функцій

Надійшла до редакції
 15.VIII 1958 р.

Влияние экспериментального невроза на гонадотропную функцию гипофиза и предраковые изменения в молочных железах у мышей линии C_3HA

Н. М. Туркевич

Резюме

В работе приведены результаты изучения влияния экспериментального невроза на гонадотропную функцию гипофиза и предраковые изменения в молочных железах у мышей. Полученные данные свидетельствуют о том, что под влиянием экспериментального невроза у мышей повышается гонадотропная функция гипофиза (табл. 1 и 2). У мышей высокоракетной линии C_3HA повышение гонадотропной функции сопровождается значительными изменениями в структуре молочных желез. После невротизации в молочных железах наблюдается значительное увеличение предраковых гиперпластических альвеолярных узелков (рис. 1, 2, 3, 4). Эти предраковые изменения в молочных железах не только не исчезают по истечении продолжительного времени после невротизации, но даже прогрессируют.

Через месяц после прекращения невротизации разница в количестве гиперпластических узелков у подопытных и контрольных мышей становится еще более значительной, чем сразу после невротизации.

(рис. 5, 6, 7, 8). При этом у подопытных мышей наблюдаемые узелки значительно крупнее, чем у контрольных. В то же время разницы в выделении гонадотропинов у подопытных и контрольных мышей в этот период уже не наблюдается (табл. 3).

У белых лабораторных мышей под влиянием невротизации гонадотропная функция гипофиза также несколько повышается (табл. 4), однако никаких существенных морфологических изменений в молочных железах этих мышей мы не обнаружили.

Повышение гонадотропной функции гипофиза, очевидно, является одним из проявлений общей реакции организма на чрезвычайный раздражитель.

Эта неспецифическая реакция (повышение фолликулостимулирующей функции гипофиза) у мышей, не обладающих фактором молока и не чувствительных к нему, не вызывает никаких существенных изменений в молочных железах. В противоположность этому у мышей линии C_3HA , обладающих фактором молока и чувствительных к заболеванию раком молочных желез, она усиливает те изменения в молочных железах, которые обуславливают благоприятные условия для развития в них опухолей.

Effect of Experimental Neurosis on the Gonadotropic Function of the Hypophysis and Precancerous Changes in the Mammary Glands in Mice of the C_3HA Strain

N. M. Turkevich

Summary

This paper presents the results of a study of the effect of experimental neurosis on the gonadotropic function of the hypophysis and precancerous changes in the mammary glands in mice. The data obtained indicate that under the influence of experimental neurosis in mice there is a rise in the gonadotropic function of the hypophysis. In rats of the high-tumour strain C_3HA , the rise in the gonadotropic function is attended by considerable changes in the structure of the mammary glands. After neurotization in the mammary glands, a considerable increase is noted in the precancerous hyperplastic alveolar nodes. These precancerous changes in the mammary glands do not only fail to vanish within a considerable period after neurotization, but even progress.

In laboratory albino mice the hypophysis function is also augmented to some extent under the influence of neurotization. No substantial morphological changes were found, however, in the mammary glands of these mice.