

## Вплив пошкоджень спинномозкових нервів на розвиток пухлин молочних залоз у мишей лінії «А»

Л. В. Залюбовський

Численними дослідженнями вітчизняних і зарубіжних авторів доведена роль нервової системи в процесі розвитку і перебігу злоякісних пухлин. Починаючи з робіт А. Г. Молоткова, численні дослідники вивчали вплив перерізання і подразнення периферичних нервів на розвиток метастазування злоякісних пухлин. Проте в результаті цих досліджень одержані дуже різноманітні і суперечливі дані. Втім можливість впливати на ріст пухлин шляхом відповідної дії на периферичну нервову систему має не тільки теоретичне, а й практичне значення.

Введення розчинів у нервові стовбури як метод лікування при ряді захворювань почали запроваджувати ще в минулому сторіччі. В. М. Назаров (1925) згадує, що в 1863 р. був застосований з лікувальною метою спосіб введення концентрованого розчину солі в нервові стовбури. На початку XX ст. стали використовувати як лікувальний засіб розчин спирту, який вводили в нервові стовбури. В. І. Разумовський один з перших в Росії застосував алкоголізацію нервових стовбурів. Він досліджував зміни в нервових стовбурах кроликів у різні строки після ін'єкції 80 %-ного розчину спирту. Через дві доби після алкоголізації в осьовому циліндрі відзначались явища, що вказували на початок дегенерації нервового стовбура, а в пізніші строки відбувався розпад усього осьового циліндра на окремі брилки. Автор висловив припущення, що в нервовому волокні відбувається процес дегенерації із зруйнуванням цілісності всієї структури нерва.

Алкоголізація нервових стовбурів як метод лікування дістала широке застосування при ряді захворювань. Тому виникло питання про те, який лікувальний ефект дасть алкоголізація нервових стовбурів при раковому процесі. Для з'ясування цього питання проведено багато досліджень.

Куло і Фабр (1936) повідомили, що алкоголізація 90 %-ним спиртом основи вуха у кролика з наступним застосуванням канцерогену у вигляді втирань смоли перешкоджає виникненню пухлин.

Дальшими дослідженнями цей висновок не тільки не був підтверджений, а, навпаки, були одержані протилежні дані. Марулаз (1928) перед змашуванням дьогтем впорскував в основу вуха кролика 1,25 мл 96 %-ного алкоголю з метою виключення симпатичних волокон. На вусі з'являлись сухі паціломи. Л. І. Кореневський (1953) вводив 70 %-ний етиловий спирт у корінь декапсульованої нирки. Це приводило до більш інтенсивного розвитку прищепленої в нирку пухлини Броуна — Пірс. Аналогічні досліді Л. І. Кореневський провадив на кроликах шляхом введення 70 %-ного алкоголю в шлунково-селезінкову і діафрагмально-селезінкову зв'язки. В результаті порушення іннервації селезінки автор спостерігав певну зміну резистентності селезінки до метастазів пухли-

ни Броуна—Пірс. Це підтверджує, що порушення іннервації органів сприяє розвитку в них перещепних злоякісних пухлин.

А. І. Горевій (1955) вдалося встановити деякі особливості розвитку перещепної кролячої карциноми при різних впливах на рецептори шлунка. А. І. Горева вводила під серозну оболонку шлунка 70%-ний винний спирт. Подразнення рецепторів шлунка сприяло розвитку в ньому метастазів, а також посиленню метастазування пухлин в усьому організмі. Подразнення рецепторів шлунка шляхом введення під його серозну оболонку фізіологічного розчину, заподіяння уколів і навіть проста повторна пальпація шлунка також викликають інтенсивний розвиток пухлинного процесу в усіх органах (селезінці, сальнику, нирках, печінці, легенях тощо).

Був проведений ряд досліджень для з'ясування — чи має взагалі значення пошкодження нервового апарата для ступеня поширення пухлинного процесу.

Н. В. Соколова (1952) показала, що у мишей високоракової лінії «А» хронічне подразнення рецепторів шкіри щіточкою в міжлопатковому просторі і в крижовій ділянці посилює виникнення спонтанних пухлин молочних залоз на відповідному боці. Пухлини нерідко були множинними і відзначались дуже швидким ростом.

Ф. А. Глузман (1953) вважає, що заподіяння травми у вигляді опіку вуха водою, нагрітою до 60° С, супроводжується більш інтенсивним ростом прищепленої пухлини Броуна—Пірс і більш високим ступенем метастазування в порівнянні з ростом бластом у контрольних кроликів.

Л. І. Кореневський (1953) вводив фізіологічний розчин і робив уколи в селезінкову зв'язку. В усіх випадках автор спостерігав розвиток у селезінці пухлинних вузлів внутрішньо перещепленої кролячої карциноми, тоді як звичайно ураження цього органу при такому способі перещеплення спостерігається в 2—4% випадків.

М. Д. Подільчак (1955) подразнював рецептори селезінки шляхом введення в неї 10%-ної емульсії диметиламіноазобензолу. Це сприяло посиленому метастазуванню карциноми Броуна—Пірс в селезінку після прищеплення пухлини кролику у вену або в яечко.

Рядом спостережень доведено, що травма сприяє розвитку злоякісного процесу і посилює метастазування (Т. П. Державіна, 1948; Ю. Г. Караванов, 1947; В. М. Бергольц, 1949; А. А. Коган, 1941; А. Я. Синай, 1951; А. Ж. Шаріков, 1949; В. Н. Шанов, 1912; Р. Штейнер, 1943).

В. Н. Шанов пише (стор. 2): «Численні спостереження підтверджують, що операція нерідко веде до швидкого розвитку метастазів, до генералізації процесу, що вона є «coup de fouet» (удар хлиста) для новоутворення».

М. А. Воронцова і Л. Д. Ліознер (1951) встановили, що поранення внутрішніх органів прискорює ріст і поширення прищепленої у черевну порожнину асцитної форми аденокарциноми Ерліха. Насамперед виникають вузли на рановій поверхні травмованого органу.

Група вчених (М. А. Воронцова, Л. Д. Ліознер, І. В. Маркелова) виявили в 1952 р., що пошкодження внутрішніх органів сприяє посиленню метастазування епітеліоми Броуна—Пірс.

Отже, можна зробити висновок, що пошкодження периферичної нервової системи безсумнівно впливає на процес росту і розвитку пухлин. На підставі літературних даних стає ясним, що нервова система відіграє певну роль у процесі розвитку пухлин. Основна група праць була присвячена вивченню пошкодження нервової системи при прищепленні експериментальних пухлин. На мишах із «спонтанними» пухли-

нами досліди провадились у невеликій кількості випадків в зв'язку із складністю експериментальних спостережень. Але оскільки «спонтанні» пухлини молочних залоз є моделлю, яка найбільш наближається до розвитку пухлин у природних умовах у людини, ми вирішили провести відповідні дослідження на мишах лінії «А».

Ця експериментальна праця присвячена питанню про вплив пошкодження спинномозкових нервів у передраковому періоді на ріст і розвиток «спонтанних» пухлин молочних залоз у мишей. Впливаючи на волокна спинномозкових нервів різними факторами, ми прагнули вивчити їх дію у створенні умов, які сприяють виникненню рака молочних залоз. Порушення іннервації відповідної ділянки тіла створює новий «фон», на якому передракові процеси в одних випадках можуть переходити в ракові пухлини; в інших випадках створюються несприятливі умови для їх розвитку.

Для дослідів були взяті миші-самки лінії «А» вагою 28—34 г і віком 5—7 місяців. Мишей утримували в дерев'яних ящиках по 5—6 тварин у кожному при звичайній кімнатній температурі. Годували мишей двічі на день. Їжа складалася з кип'яченого молока, вівса, хліба і риб'ячого жиру. Підстилкою для тварин служила суха тирса.

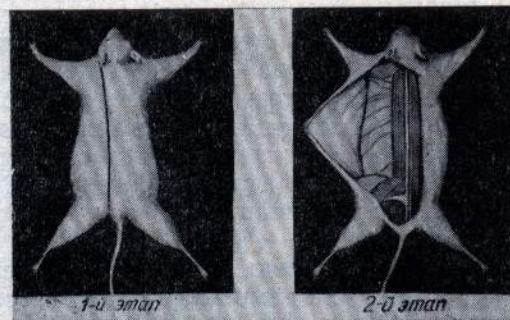


Схема методики операції.

1-й етап — паравертебральний розріз зліва; 2-й етап — відшарована шкіра, чітко видно спинномозкові нерви.

Паравертебрально зліва вистригали волосяний покрив. Під загальним ефірним наркозом в асептичних умовах провадили розріз шкіри від лівої потиличної ділянки до дорзально-медіальної поверхні стегна з відступом ліворуч від хребетної лінії на 4 мм. Шкіру розтинали на всьому протязі і в операційній рані виявляли м'які тканини і сегментарно розташовані нервово-судинні пучки, що іннервують ліві молочні залози (див. рисунок). За допомогою тонкої голки вводили інтраневрально досліджувані речовини в певній кількості. Потім рану зашивали, на шкіру накладали 8—9 шовкових швів. Рана загоювалась первинним натягом. Оперативне втручання миші переносили добре.

Перша серія дослідів була поставлена на 17 мишах, поділених на дві підгрупи: перша підгрупа тварин складалась з 8 мишей, друга — з 9 мишей.

Тварин першої підгрупи піддавали оперативному втручання на п'ятому місяці життя. Під загальним ефірним наркозом провадили лівий паравертебральний розріз за описаною методикою та інтраневрально вводили 70%-ний етиловий спирт у кількості 0,1 мл на одну тварину шляхом проведення 9 уколів у видимі спинномозкові нерви.

Така ж методика була застосована і в другій підгрупі тварин, але в шестимісячному віці.

У 8 мишей першої підгрупи були виявлені 4 ракові пухлини в лівих молочних залозах. У правих молочних залозах пухлин не було. У тварин другої підгрупи були виявлені 4 ракові пухлини в правих молочних залозах і 8 пухлин у лівих, тобто на боці ураження. Травма нервових волокон, заподіяна в шестимісячному віці, дала значно біль-

ший вихід пухлин, ніж травма, заподіяна в п'ятимісячному віці. Пухлини переважно з'являлись на боці ураження.

Друга серія досліджень була проведена на 16 мишах. Тварин піддавали оперативному втручанню за звичайною методикою: інтраневрально 8—9 уколами вводили кожній миші 0,1 мл фізіологічного розчину (0,85%-ного хлористого натрію). Миші цієї серії поділялись на дві підгрупи. До першої підгрупи входили 9 тварин, яким оперативне втручання здійснювали на п'ятому місяці життя. Друга підгрупа складалася з 7 мишей, яких піддавали операції на сьомому місяці життя.

У мишей першої підгрупи була виявлена одна ракова пухлина в правій молочній залозі і 6 пухлин у лівих молочних залозах. У другій підгрупі виявлено чотири пухлини в лівих молочних залозах; у правих залозах пухлин не було.

Спостереження показали, що травма нервових стовбурів фізіологічним розчином достатня для того, щоб сприяти появі рака на боці пошкодження.

Третя серія дослідів охоплювала 16 мишей. Травму заподіювали у вигляді лівого паравертебрального розрізу без додаткового подразнення спинномозкових нервів.

Виявилось, що закономірність, встановлена у першій і другій серіях дослідів, дістала своє підтвердження і в третій серії дослідів, але в менш вираженій формі. Миші цієї серії поділялись на дві підгрупи. До першої підгрупи входили 9 тварин, яким оперативне втручання проводили на п'ятому місяці життя. В трьох випадках ракові пухлини були виявлені в правих молочних залозах і в п'яти випадках — у лівих молочних залозах, тобто на боці ураження. Друга підгрупа складалася із 7 мишей, яким проводили лівий паравертебральний розріз на шостому місяці життя. В одному випадку пухлина була виявлена в правій молочній залозі і в двох випадках — у лівих молочних залозах.

Результати досліджень цієї серії показали, що травми, заподіяної у вигляді розрізу шкіри, досить, щоб викликати зміни на боці ураження, які сприяють розвиткові пухлин.

Разом з описаними серіями експериментальних досліджень проводились спостереження над контрольною групою мишей з метою з'ясування впливу оперативної травми на ріст і розвиток «спонтанних» пухлин молочних залоз у мишей. Контрольна група складалася з 33 мишей-самок лінії «А». Мишей утримували в таких самих умовах, як і піддослідних тварин, тільки не піддавали оперативному втручанню. Дев'ять ракових пухлин були виявлені в правих молочних залозах, 10 пухлин — у лівих молочних залозах, одна пухлина розташувалась по середній лінії і точну її локалізацію встановити не вдалося.

На підставі одержаних даних можна зробити висновок, що пухлини однаково часто уражують праві і ліві молочні залози. Найбільший вихід раків молочних залоз був виявлений на 11-му і 12-му місяцях життя тварин, що відповідає результатам перших трьох серій досліджень.

### Висновки

1. Введення в нервові стовбури алкоголю або фізіологічного розчину сприяє переважному розвиткові пухлин молочних залоз у мишей на боці, де проводилось пошкодження.
2. Розріз шкіри вздовж спини з одного боку сприяє розвиткові пухлин на боці пошкодження. На боці, де зроблено розріз, пухлини виникають в трохи більшій кількості, ніж на протилежному.
3. Як при перерізанні нервових стовбурів, так і при їх пошкоджен-

ні має значення вік мишей під час операції. Пошкодження, заподіяні у пізнішому віці, впливають сильніше.

4. Пошкодження нервових стовбурів або розріз шкіри не впливають на строки і на частоту виникнення пухлин. При цих впливах змінюється тільки локалізація пухлин.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Бергольц В. М., Бюлл. exper. биол. и мед., № 7, 1949.  
 Воронцова М. А., Лиознер Л. Д., Архив патологии, № 3, 1951.  
 Глузман Ф. А., Вопросы изменчивости злокачественных опухолей, т. IV, 1953, с. 129.  
 Горевая А. Н., Тезисы докладов на научной сессии по проблеме «Нервная система в опухолевом процессе», 1955, с. 47.  
 Державина Т. П., Сборник научных работ врачей эвакогоспиталей, т. III, 1948, с. 118.  
 Кавецкий Р. Е., Вопросы изменчивости злокачественных опухолей, 1953, с. 13.  
 Караванов Ю. Г., Сборник трудов кафедры хирургии Львовского мед. ин-та, 1947, с. 8.  
 Кореневский Л. И., Ученые записки Ин-та exper. биол. и патол., т. IV, с. 153.  
 Коган А. А., Акушерство и гинекология, № 5, 1941, с. 13.  
 Назаров В. М., Алкогольные инъекции в нервные стволы и патол.-анатомические изменения при этом. XVII съезд российских хирургов, Л., 1926.  
 Подильчак М. Д., Тезисы докладов на научной сессии по проблеме «Нервная система в опухолевом процессе», 1955, с. 45.  
 Соколова Н. В., Бюлл. exper. биол. и мед., № 11, 1952, с. 57.  
 Синай А. Я., Архив патологии, 6, 1951, с. 32.  
 Туркевич Н. М. и Балицкий К. П., Врачебное дело, № 3, 1953, с. 202.  
 Шанов В. Н., Значение физических методов для хирургии злокачественных новообразований, СПб, 1912, с. 2.  
 Шариков А. Ж., Хирургия, № 1, 1949, с. 69.  
 Coulound E. et Fabre S., Sur le rôle du système nerveux dans la production des tumeurs du goudrons, R. Soc. Biol., No 28, 1936, p. 372.  
 Steiner P., Human significance of experimental carcinogenesis. Arch. Path., 53, 3, 227, 1953.  
 Magullaz, Цит. по Гинсбургу И. С., Опухолевый рост и нервная система. Сборник научных работ по онкологии и пограничным областям, № 1, 1936, с. 61.  
 Самбірська міська лікарня,  
 Станіславської обл. УРСР

Надійшла до редакції  
 16. IX 1958 р.

### Влияние повреждений спинномозговых нервов на развитие опухолей молочных желез у мышей линии «А»

Л. В. Залюбовский

#### Резюме

Под наблюдением находились 82 мыши-самки высококорактовой линии «А». В возрасте пяти, шести и семи месяцев мышам производилась операция: левосторонний паравертебральный разрез с целью обнажения спинномозговых нервов, участвующих в иннервации левых молочных желез.

В первой серии опытов интраневрально вводили 70%-ный этиловый спирт в количестве 0,1 мл на одну мышь девятью уколами. Первая серия (17 мышей) состояла из двух подгрупп. В первой подгруппе, которая включала 8 пятимесячных мышей, в четырех случаях был обнаружен рак в левых молочных железах, т. е. на стороне поражения. В правых молочных железах опухолей обнаружено не было.

Во второй подгруппе, которая состояла из 9 шестимесячных мышей, было обнаружено 8 раков в левых молочных железах и 4 опухоли в правых. Эта серия опытов показала, что интраневральное введение

ние алкоголя обуславливает появление спонтанных опухолей молочных желез преимущественно на стороне поражения.

Во второй серии опытов (16 мышей) животным вводили интраневрально физиологический раствор — 0,1 мл на одну мышь. Животные были разделены на две подгруппы. Первая подгруппа (9 мышей) подвергалась оперативному вмешательству в пятимесячном возрасте; вторая подгруппа (7 мышей) в семимесячном возрасте. В первой подгруппе было обнаружено 6 раковых опухолей в левых молочных железах и 1 в правой. Во второй подгруппе выявлены 4 раковых опухоли в левых молочных железах; в правых молочных железах опухолей не было.

В третьей серии опытов (16 мышей) производился лишь левосторонний паравертебральный разрез кожи без повреждения спинномозговых нервов. В первой подгруппе было 10 пятимесячных, а во второй подгруппе 6 шестимесячных мышей. В первой подгруппе обнаружено пять раковых опухолей в левых молочных железах и три опухоли в правых железах. Во второй подгруппе обнаружены две опухоли в левых и одна в правой молочных железах.

Контрольная группа состояла из 33 мышей. Локализация опухолей: 9 — в правых и 10 — в левых молочных железах (одна опухоль по средней линии). Опыты, проведенные на спонтанных опухолях молочных желез у мышей, показали, что травма, нанесенная в предраковом периоде, отражается на локализации опухолей: опухоли появляются преимущественно на стороне повреждения.

## Effect of Lesion of the Spinal Nerves on the Development of Mammary Cancer in Strain A Mice

L. V. Zalubovskiy

### Summary

82 female mice of the high-tumour strain A were kept under observation. At ages of 5—6—7 months the mice were subjected to the following operation: a paravertebral incision on the left side with the aim of uncovering the spinal nerves participating in the innervation of the left mammary glands (Photo No 1).

In the first series of experiments 70 per cent ethyl alcohol was administered intraneurally in quantities of 0.1 ml per mouse in nine injections. The first series (17 mice) consisted of two subgroups. In the first subgroup of mice, which consisted of 8 five-month-old mice cancer was found in the left mammary glands, i. e. on the side of the lesion. No tumour was found in the right mammary glands.

In the second subgroup, which consisted of 9 six-month-old mice 8 tumours were found in the left mammary glands and 4 in the right mammary glands. This series of experiments showed that intraneural administration of alcohol gives rise to spontaneous tumours chiefly on the side of the lesion.

In the second series of experiments (16 mice) physiological solution was administered intraneurally in doses of 0.1 ml per mouse. This series consisted of two subgroups. The first subgroup of mice (9) was subjected to surgical intervention at an age of five months; the second subgroup (7), at an age of seven months. In the first subgroup 6 cancerous tumours were found in the left mammary glands and 1 in the right. In the second subgroup 4 tumours were found in the left mammary glands. No tumours were discovered in the right mammary glands.

In the third series of experiments (16 mice) only a paravertebral incision of the skin was inflicted on the left side without injuring the spinal nerves. The first subgroup consisted of 10 five-month-old mice; the second subgroup, of 6 six-month-old animals. In the first subgroup 5 tumours were discovered in the left mammary glands, and 3 tumours in the right glands. In the second subgroup 2 tumours were found in the left and 1 in the right mammary glands.

The control group consisted of 33 mice.

Localization of the tumours: 9 tumours in the right and 10 tumours in the left mammary glands (1 tumour along the medial line). The experiments conducted on spontaneous tumours of the mammary glands in mice showed that an injury inflicted during the precancerous period changes the localization of the tumours. The tumours appeared chiefly on the side of the lesion. Injury does not affect either the frequency or the age at which the tumours appear and changes only the localization of the tumours.

У  
вивче  
функ  
рових  
У  
ціона  
ка в  
форм,  
неопер  
вадил  
дилос  
У  
ми ра  
тивим  
мія, р  
різних  
хвори  
подра  
відно  
є деяк  
так і  
підкрі  
ли не  
ля пал  
валос  
праде  
ною, і  
шень  
няльн  
гічне  
не гал  
чить  
П  
нішнь  
відзна  
(в сер  
однієї  
і нега  
Ба  
подраз