

Роль нервових і гормональних факторів у розвитку гетерогенних пухлин

Б. С. Ручковский

Лабораторія компенсаторних і захисних функцій Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця Академії наук УРСР, Київ

Гетеротрансплантація пухлин, тобто перещеПЛення їх тваринам іншого біологічного виду, розширює наші знання в галузі біології злоякісних пухлин, дає можливість з'ясувати деякі особливості взаємовідношень між пухлиною та організмом-реципієнтом і, зокрема, вловити захисні реакції, які перешкоджають розвиткові злоякісного новоутворення. Саме в умовах гетеротрансплантації особливо виразно проявляється опірність організму пухлинному росту. Вивчення явищ приживляння, росту і загибелі пухлини при гетерогенних щепленнях має дуже важливе значення також в зв'язку з розробленням проблеми трансплантації тканин і тканинної несумісності.

Підвищений інтерес до проблеми гетеротрансплантації пояснюється також прагненням дослідників створити нову модель злоякісного росту — пухлини людини, перещеПЛюваної тваринам. Це тим більш важливо, що до останнього часу в розпорядженні онкологів-експериментаторів є лише різні види пухлин тварин, які за своїми особливостями істотно відрізняються від новоутворень людини.

Мета проведених нами досліджень полягала в тому, щоб, з одного боку, з'ясувати значення опірності організму експериментальних тварин щодо пухлинного росту за допомогою впливів, спрямованих на подавлення функцій нервової системи й ендокринних залоз і, з другого, — одержати штаб людської пухлини шляхом численних пасажів на експериментальних тваринах.

До початку наших досліджень (січень 1956 р.) в цьому напрямі були опубліковані, наскільки можна судити з відомої нам літератури, лише повідомлення Тулен (1954) та В. Паттерсон і Г. Паттерсон (1956) про позитивні результати перещеПЛення щурам новоутворень людини, відібраних з великої кількості пухлин. У вітчизняній літературі до цього часу штаб пухлини людини не описаний.

В дослідіх Тулен (1954) зниження опірності організму щурів досягалось рентгеновським опроміненням, поєднуваним з введенням кортизону. В проведених нами дослідженнях, спрямованих на вивчення питань гетеротрансплантації пухлин людини і тварин поряд із загальним рентгеноопроміненням і введенням кортизону, були застосовані також впливи, мета яких полягала в подавленні функції нервової системи за допомогою тривалого наркозу, викликаного введенням снотворних речовин.

Досліди з гетеротрансплантацією новоутворень тварин і людини провадилися нами на щурах (табл. 1 і 2).

Таблиця 1

Тип пухлини	Кількість дослідів (включаючи пасирування)	Кількість щурів у досліді
Карцинома кроликів (штам Броуна—Пірс)	9	212
Саркома мишей (штам Крокер)	2	53
Саркома мишей-37	1	20
Асцитна форма рака мишей	1	15
Саркоми мишей, індуковані 9:10-диметил-1:2-бенз-антраценом	6	59
Рак молочної залози собаки	1	20
Саркома статевого члена собаки	1	14
Метастаз рака молочної залози в печінку кішки	1	10
Разом	22	403

Таблиця 2

Тип пухлини	Кількість дослідів (включаючи пасирування)	Кількість щурів у досліді
Рак молочної залози, метастази, рецидиви	47	529
Рак шлунка, метастази	33	401
Рак прямої кишки	10	158
Метастази рака губи в лімфатичні вузли	5	62
Рак язика	2	20
Рак шкіри, рецидив	2	20
Рак щитовидної залози	2	20
Рак сліпої кишки	1	10
Рак шийки матки	1	10
Саркоми м'яких тканин, метастази, рецидиви	8	67
Рецидив саркоми молочної залози	1	10
Ангіосаркома	2	76
Семинома*	2	14
Разом	116	1397

Як видно з цих таблиць, з пухлин тварин поряд з перещепленими новоутвореннями (карцинома кроликів — штам Броуна — Пірс, саркома мишей — штам Крокер, мишача саркома-37, асцитна форма мишачого рака) були поставлені досліді з індукованими 9:10-диметил-1:2-бензантраценом саркомами у мишей і з пухлинами у тварин, що виникали природно (рак молочної залози і рак статевого члена у собак і метастаз рака молочної залози в печінку у кішки). Ці дослідження охоплюють 22 серії дослідів, проведених на 403 щурах.

Гетеротрансплантації були піддані також різні за гістогенезом і морфогенезом злоякісні новоутворення людини. Дослідження включають 116 серій дослідів, в яких були використані 1373 щури.

Методика досліджень

В дослід були взяті щури обох статей, вагою 20—30 г. Гетеротрансплантації передувало загальне рентгенівське опромінення. Умови опромінення: 180 кВ, 10 ма, фільтр.

* Одну із семином вдалося пасирувати на щурах, в результаті чого був одержаний штаб людської пухлини. Кількість щурів, використаних у досліді по пасируванню даної пухлини, в таблиці не показана.

ри — $\text{Cu } 0,5 + \text{Al } 1,0$ мм; до провадилась щурам в стар диналу й уретану (уретан дослідним тваринам вводив матеріал промивали в розч ної солі, до яких додава 10 000—15 000 од. на 1 мл) та подрібнювали очними 2 мм у найбільшому діаме шкірно в бічну поверхню хворого до прищеплення на базі онкологічної кліні асептики. Пухлин, вкритих щеплень не використовувал беркуліновим шприцом вво щеплення) по 0,1 мл (2,5 м стану експериментальних дні. В дальшому провадил рення, що виростили у щу дальших перещеплень (па

Аналіз експерименту
що як перещепні пух
саркома мишей — шт



Рис. 1. Г

Другий

9:10-диметил-1:2-бе після зниження резис кою, досягаючи при першому пасажі, а й успішно пасируються

Гістологічне досл чі перещепні та інду ції зберігають власт Пухлини добре васк у новоутвореннях, ос виваються осередки

Таблиця 1

Кількість щурів у дослідях
212
53
20
15
59
20
14
10
403

Таблиця 2

Кількість щурів у дослідях
529
401
158
62
20
20
20
10
10
67
10
76
14
1397

рещепленими
-Пірс, сарко-
форма миша-
диметил-1:2-
ин, що вини-
на у собак і
дослідження

істогенезом і
ення включа-

сплантації пере-
е, 10 ма, фільт-
ого був одержан-
х по пасируван-

ри — Си 0,5+АІ 1,0 мм; доза — 25,4 р/хв, тривалість — 5,9 хв. Трансплантація пухлин провадилась щурам в стані наркозу, викликаного підшкірним введенням розчину мединалу й уретану (уретан 10,0 і мединал 0,4 на 10 мл двічі дистильованої води). Піддослідним тваринам вводили по 0,1 мл цього розчину на кожні 10 г ваги. Пухлинний матеріал промивали в розчині Рінгера з глюкозою або у фізіологічному розчині кухонної солі, до яких додавали антибіотики (стрептоміцин або пеніцилін з розрахунку 10 000—15 000 од. на 1 мл), звільнювали від ділянок, що некротизувалися і розпалися, та подрібнювали очними ножицями (величина шматочків звичайно не перевищувала 2 мм у найбільшому діаметрі). Шматочки пухлинної тканини троакаром вводили підшкірно в бічну поверхню тулуба щурів. Час від моменту видалення новоутворення у хворого до прищеплення ми прагнули скоротити до мінімуму (робота була виконана на базі онкологічної клініки). Всі маніпуляції провадились із дотриманням правил асептики. Пухлин, вкритих виразками, та іншого завідомо інфікованого матеріалу для щеплень не використовували. Після закінчення трансплантації піддослідним щурам туберкуліновим шприцом вводили підшкірно в ділянку шиї (якомога далі від місця прищеплення) по 0,1 мл (2,5 мг) кортизону. Ін'єкції кортизону в залежності від загального стану експериментальних тварин повторювали двічі або тричі з інтервалом у два-три дні. В подальшому провадили спостереження за ростом прищеплених пухлин. Новоутворення, що виростали у щурів в результаті гетеротрансплантації, використовували для дальших перещеплень (пасажів), а також для гістологічного вивчення.

Результати досліджень

Аналіз експериментальних даних дозволяє прийти до висновку, що як перещепні пухлини (карцинома кроликів—штам Броуна—Пірс, саркома мишей — штамп Крокер, мишача саркома-37), так і індуковані

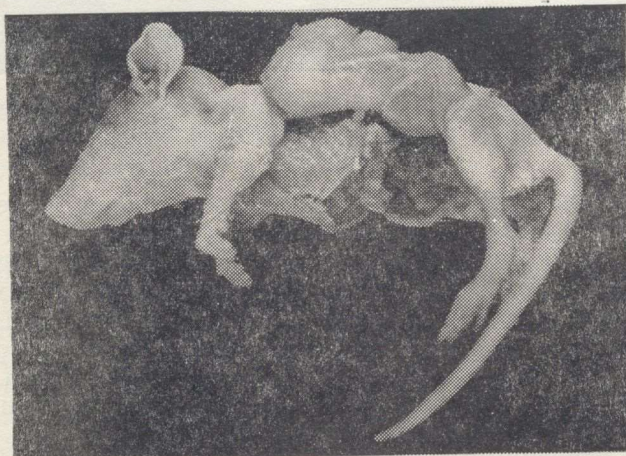


Рис. 1. Гетеротрансплантат карциноми кроликів (штам Броуна — Пірс), що виріс у щура.
Другий пасаж. 16 діб росту. Розмір пухлини — 27 × 17 мм.

9:10-диметил-1:2-бензантраценом саркоми мишей ростуть на щурах після зниження резистентності їх організму за описаною вище методикою, досягаючи при цьому, як правило, великих розмірів не тільки в першому пасажі, а й у наступних (рис. 1). Отже, перелічені пухлини успішно пасируються на щурах.

Гістологічне дослідження показало, що кроляча карцинома, мишачі перещепні та індуковані новоутворення в процесі гетеротрансплантації зберігають властиву їм структуру. Спостерігається поділ клітин. Пухлини добре васкуляризовані. Після досягнення великих розмірів у новоутвореннях, особливо в центрально розташованих ділянках, розвиваються осередки некрозу, спочатку видимі тільки при мікроскопіч-

них дослідженнях, а потім і макроскопічно. Поряд з цим, по периферії новоутворення триває інтенсивний ріст. Описана картина характерна для злоякісних, швидкоростучих пухлин тварин і людини.

Із 116 злоякісних пухлин людини, трансплантованих щурам, опірність організму яких злоякісному росту знижувалась за описаною вище методикою, 49 пухлин прижилися, причому протягом приблизно десяти діб спостерігався незначний їх ріст, після чого починався процес розсмоктування (дані гістологічного дослідження). На 15—20-у добу гетеротрансплантати повністю регресували, незважаючи на продовження введення кортизону. З цього випливає, що у щурів спостерігалось ли-

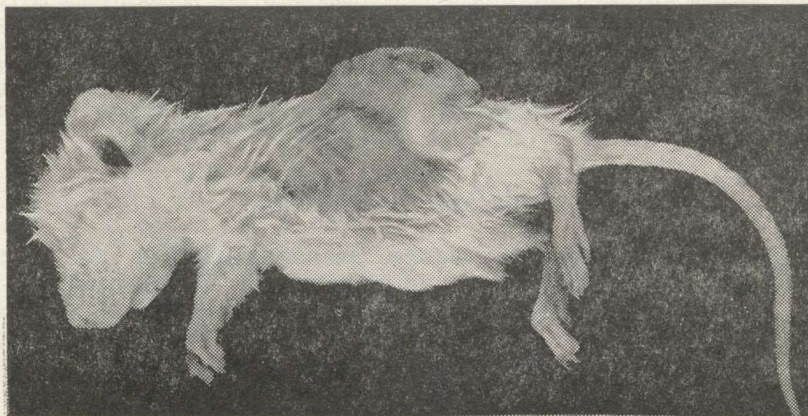


Рис. 2. Гетеротрансплантат семиноми людини, що виріс у щура. Четвертий пасаж. 8 діб росту. Розмір пухлини — 22×16 мм.

ше «переживання» прищепленої пухлинної тканини, а не справжній ріст. Поряд з цим, чотири злоякісні пухлини людини з усіх перещеплених нам вдалося пасирувати. Зокрема, метастаз рака шлунка у великий сальник ріс у двох послідовних пасажах на щурах, після чого почалось регресування. Нам вдалося також пасирувати дві ангіосаркоми: в одній серії дослідів спостерігався інтенсивний ріст протягом чотирьох послідовних пасажів на щурах; в дослідях другої серії пухлина швидко росла протягом двох пасажів, і пасирування її триває і тепер.

Особливо успішними виявились досліді з гетеротрансплантації семиноми лівого яєчка (хворий Б-ук, 49 років, дослід № 160). Ця пухлина, перещеплена щурам, дала інтенсивний ріст у першому пасажі. Розмір новоутворення протягом 15 діб росту досяг 14×9 мм; в другому пасажі протягом 12 діб росту — 24×17 мм; в третьому — на 13-у добу розміри пухлини становили 22×12 мм, а в четвертому пасажі на восьму добу після гетеротрансплантації пухлина у щура була розміром 22×16 мм. Слід також відзначити, що інтенсивність росту в процесі серійного пасирування наростала (рис. 2).

В результаті дальшого пасирування пухлини на щурах, опірність організму яких подавляли за допомогою описаної вище методики, нам вдалось одержати штаб цієї злоякісної пухлини людини. Тепер дослідження з гетеротрансплантації семиноми охоплюють 49 дослідів, в яких були використані 423 щури.

Слід відзначити, що в результаті гетеротрансплантації на щурах дана пухлина швидко росла не тільки при підшкірній трансплантації,

а й інтратестикулярно морфо- і гістогенезу.

Гістологічне дослідження на щурах семино-

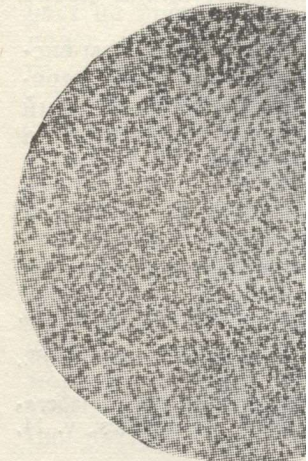


Рис. 3. Семинома людини, що виріс у щура. Збільшення 10×10 . Пофарбовано лінійно-еозином. Мікроскоп.

ні новоутворення людини ється інтенсивний поділ, це є показником прогр-

1. Зниження опірності організму, функціональні зміни в сечовидільних речовинах і в поєднанні із загальною слабкістю організму сприятливі умови для росту пухлин у щурів. Безсумнівно визначається, як наші спостереження Корнгольд і Ліпарі, 1950.

2. Гетерогенні перешкоди. Штаб Броуна—Пірс, сформований 9:10-диметилом, в щурах після зниження опірності організму. Перелічені пухлини.

3. Із 116 злоякісних пухлин людини, трансплантованих щурам, близько, протягом десяти діб спостерігався незначний їх ріст, після чого починався процес розсмоктування. Поряд з цим, чотири злоякісні пухлини людини з усіх перещеплених нам вдалося пасирувати: метастаз рака шлунка росла в чотирьох послідовних пасажах на щурах, після чого почалось регресування. Нам вдалося також пасирувати дві ангіосаркоми: в одній серії дослідів спостерігався інтенсивний ріст протягом чотирьох послідовних пасажів на щурах; в дослідях другої серії пухлина швидко росла протягом двох пасажів, і пасирування її триває і тепер.

а й інтратестикулярно, що слід, очевидно, пояснити особливостями її морфо- і гістогенезу.

Гістологічне дослідження показало, що в процесі гетеротрансплантації на щурах сеїнома, як і інші пасирувані нами на щурах злоякіс-

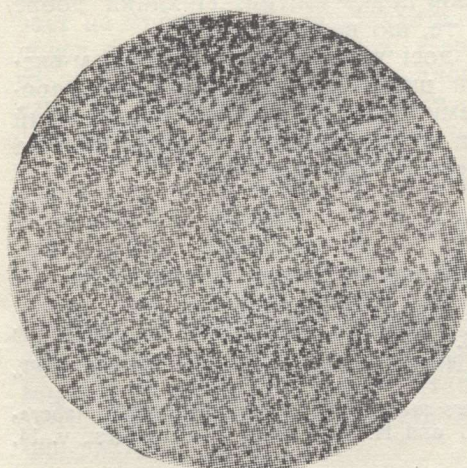


Рис. 3. Сеїнома людини, прищеплена щурам.
Збільшення 10×10 . Пофарбування гематокси-
лін-еозином. Мікрофото.

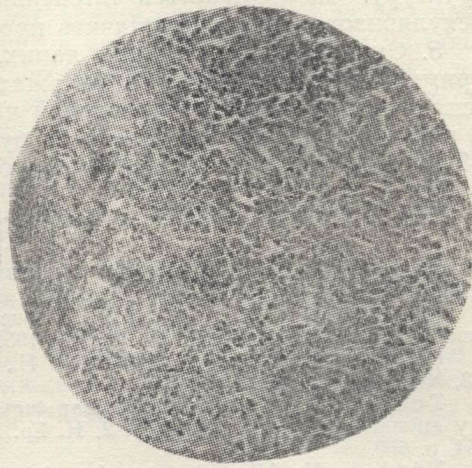


Рис. 4. Гетеротрансплантат сеїноми людини, що виріс у четвертому пасажі у щура.
Збільшення 10×10 . Пофарбування гематокси-
лін-еозином.

ні новоутворення людини, зберігають свою вихідну будову. Спостерігається інтенсивний поділ клітин. Пухлини добре васкуляризовані. Все це є показником прогресивного росту (рис. 3, 4).

Висновки

1. Зниження опірності організму експериментальних тварин, зокрема, функціональні зміни нервової системи, спричинювані введенням снотворних речовин і гормональними впливами (введенням кортизону), в поєднанні із загальним рентгеновським опроміненням створюють в організмі сприятливі умови для росту гетеротрансплантів новоутворень тварин і людини. Поряд з цим успішність гетеротрансплантації безсумнівно визначається біологічними особливостями пухлини, про що свідчать як наші спостереження, так і літературні дані (Тулен, 1955; Корнгольд і Ліпарі, 1955).

2. Гетерогенні перещепні пухлини тварин — карцинома кроликів — штам Броуна—Пірс, саркома мишей — штам Крокер, саркома-37 та індуковані 9 : 10-диметил-1 : 2 бензантраценом саркоми мишей росли на щурах після зниження опірності організму за описаною вище методикою. Перелічені пухлини були успішно пасирувані на щурах.

3. Із 116 злоякісних пухлин людини, трансплантованих щурам, 49 новоутворень прижились, при цьому спостерігався незначний ріст, приблизно, протягом десяти діб, після чого починався процес розсмоктування. Поряд з цим чотири пухлини з усіх перещеплених нам вдалося пасирувати: метастаз рака шлунка у великий сальник (ріст спостерігався у двох послідовних пасажах); дві ангіосаркоми (одна ангіосаркома росла в чотирьох пасажах, а друга швидко росла в двох пасажах і пасирування її тепер продовжується); сеїнома, в результаті трансплантації якої одержано штам людської пухлини.

4. При гістологічному дослідженні було встановлено, що пухлинні гетеротранспланти як тварин, так і людини складаються з клітинних елементів, ідентичних з вихідною пухлиною, тобто що пухлини при гетеротрансплантації на щурах зберігають властиву їм морфологічну структуру. Спостерігається інтенсивний поділ клітин. Пухлини добре васкуляризовані. Все це свідчить про те, що вони ростуть.

5. Судячи з літературних даних, досі вітчизняним онкологам-експериментаторам не вдалось одержати штам людської пухлини, перещеплюваної на щурах, і виведений нами штам семиномою людини, який до часу опублікування цієї роботи був пасируваний у 49 генераціях на 363 щурах, є першою успішною спробою в цьому напрямі.

ЛІТЕРАТУРА

Васильев Ю. М., Гетеротрансплантация злокачественных опухолей и реакции соединительной ткани. Докт. дисс. М., 1959.

Korngold Z. a. Lipari R., Tissue antigens of human tumors grown in rats, hamsters and eggs, Cancer Res., v. 15, № 3, 1955, p. 159.

Patterson W. a. Patterson H., Human tumor transplants, Transpl. Bull., v. 3, N 2, 1956, p. 56.

Toolan H., Transplantable human tumors maintained in cortisone-treated laboratory animals: HS 1, Ep. 1, H. Ep. 2, H. Ep. 3 and H. Emb. Rh. 1, *Cancer Res.*, v. 14, 1954, p. 660.

Toolan H., Attempts to produce tolerance in rats to human tumors by injection of these animals in utero with human tissues. Transpl. bull., v. 2, 1955, p. 103.

Надійшла до редакції
20.XII 1960 р.

Роль нервных и гормональных факторов в развитии гетерогенных опухолей

Б. С. Ручковский

Лаборатория компенсаторных и защитных функций Института физиологии им. А. А. Богомольца Академии наук УССР, Киев.

Резюме

Целью проведенных нами исследований являлось, с одной стороны,— выяснение значения понижения сопротивляемости организма экспериментальных животных к опухолевому росту путем воздействий, направленных на подавление функций нервной системы и эндокринных желез и, с другой,—получение штамма человеческой злокачественной опухоли, перевиваемой на крысах.

В проведенных нами исследованиях по гетеротрансплантации злокачественных опухолей животных и человека (187 серий опытов, 2223 крысы) в целях понижения сопротивляемости организма опухолевому росту, наряду с общим рентгенооблучением и введением кортизона, применялись также воздействия, направленные на подавление функции нервной системы путем продолжительного наркоза, вызванного введением снотворных веществ.

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что понижение сопротивляемости организма экспериментальных животных, достигаемое в результате упомянутых воздействий, создает в организме благоприятные условия для роста гетеротрансплантатов новообразований животных и человека. В частности, гетерогенные перевивные опухоли животных — карцинома кроликов (штамм Броуна—Пирс), саркома мышей (штамм Крокер), саркома-37 мышей — и инду-

цированные 9 : 10-дн
сли не только в перво
сах. Из 116 злокачест
крысам, 49 новообраз
рост на протяжении,
нался процесс рассас
го числа перевитых
удалось пассировать.
сальник (рос в двух
(одна из них росла в
росла в двух пассаж
в результате транспл
кой опухоли, перевив:

При гистологических исследованиях выявлены гетеротрансплантационные элементы клеточных элементов опухоли при гетеротрансплантации. Опухоли хорошо растут.

Role of Neural a

Laboratory of Computer
Institute of Physiology

In the author's in-
nant tumours of anim
the means used to low
were, apart from X-ra
depress the nervous s
soporifics.

The results indicate that the animals sets up in the tumorous heterotransplantation (genous reinoculated and control strain), mouse sarcomas induced in mice grew well during the experiment. Of the 116 malignant tumours took and gave the process of resolution to the malignant tumours included gastric cancer, lymphomas and seminomas and a seminoma, cancer strain was obtained.

A histological investigation of the morphological structure of the tumor in section is observed. The tumor is found that they grow.

цированные 9:10-диметил-1:2-бензантраценом опухоли у мышей росли не только в первом пассаже, но и успешно пассировались на крысах. Из 116 злокачественных опухолей человека, трансплантированных крысам, 49 новообразований прижились и наблюдался незначительный рост на протяжении, приблизительно, десяти суток, вслед за чем начался процесс рассасывания. Наряду с этим, четыре опухоли из общего числа перевитых крысам злокачественных опухолей человека нам удалось пассировать. Это были — метастаз рака желудка в большой сальник (рос в двух последовательных пассажах), две ангиосаркомы (одна из них росла в четырех пассажах, вторая ангиосаркома быстро росла в двух пассажах, и пассирование ее продолжается) и семинома, в результате трансплантации которой нами получен штамм человеческой опухоли, перевиваемой на крысах.

При гистологическом исследовании было установлено, что опухолевые гетеротрансплантаты как животных, так и человека состоят из клеточных элементов, идентичных с исходной опухолью, то-есть, что опухоли при гетеротрансплантации на крысах сохраняют присущую им морфологическую структуру. Наблюдается множественное деление клеток. Опухоли хорошо васкуляризированы. Все это указывает на то, что они растут.

Role of Neural and Hormonal Factors in the Development of Heterogenous Tumours

B. S. Ruchkovsky

Laboratory of Compensatory and Defensive Functions of the A. A. Bogomoletz
Institute of Physiology of the Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev

Summary

In the author's investigations on the heterotransplantation of malignant tumours of animals and man (187 series of experiments, 2223 rats) the means used to lower the resistance of the organism to tumour growth were, apart from X-ray irradiation and cortisone administration, such as depress the nervous system function by prolonged narcosis induced by soporifics.

The results indicate that lowering the resistance of the experimental animals sets up in the organism favourable conditions for the growth of tumorous heterotransplants in animals and man. In particular, heterogenous reinoculated animal tumours — rabbit carcinoma (Brown-Pearce strain), mouse sarcoma (Crocker strain), mouse sarcoma-37 and tumours induced in mice by 9:10-dimethyl-1:2-benzanthracene not only grew well during the first passage but were also effectively passed to rats. Of the 116 malignant human tumours transplanted on rats, 49 neoplasms took and gave a slight growth for about ten days, after which the process of resolution began. Four tumours of the total number of human malignant tumours inoculated on rats were passed by the author. These included gastric cancer metastases in omentum majus, two angiosarcomas and a seminoma, as a result of the transplantation of which a human cancer strain was obtained, which could be reinoculated on rats.

A histological investigation established that tumours preserve their morphological structure on being transplanted on rats. Manifold cell division is observed. The tumours are well vascularized. All this indicates that they grow.