

Вплив кортизону на сполучну тканину при злоякісному рості

Ф. А. Глузман

Кафедра патологічної фізіології Київського медичного інституту
ім. акад. О. О. Богомольця

Як відомо, О. О. Богомолець висунув положення, що рак не може розвиватись в організмі, в якому сполучна тканина зберегла свою нормальну опірність (1934). На цій підставі О. О. Богомолець запропонував метод патогенетичної терапії ракової хвороби, засіб стимуляції фізіологічної системи сполучної тканини. Досліди О. О. Богомольца і його учнів показали, що малі дози антитрикулярної цитотоксичної сироватки (АЦС), парентерально введені в організм, здатні затримувати розвиток перешепних бластом у тварин.

Досліди на тваринах і клінічні спостереження показали, що АЦС може служити засобом профілактики і лікування ракової хвороби, що АЦС, переливання крові, рентген- і радій-терапія можуть стимулювати реактивність організму, викликають гіперпластичну реакцію елементів сполучної тканини щодо ракових клітин, запобігати рецидивам пухлин.

Учень і співробітник О. О. Богомольця — Є. О. Татаринов (1938, 1940) внутрієнно вводив кроликам клітини карциноми Броуна—Пірс і вивчав зміни імплантованих ракових елементів у гістологічних препаратах печінки, легень, нирок, надниркових залоз. Є. О. Татаринов зазначає, що в перші дні після трансплантації пухлинні клітини, які з кров'ю надійшли в організм, оточені елементами сполучної тканини, що руйнують ракові клітини, піддаючи їх фагоцитозу, лізису.

В сучасних дослідженнях, присвячених патогенезу ракової хвороби, великого значення надають глибоким змінам обміну речовин в процесі канцерогенезу.

За останні роки в літературі опубліковано багато даних, які свідчать про роль гормонів передньої долі гіпофіза і кори надниркових залоз в онкогенезі. Огляд вітчизняної і зарубіжної літератури з цього питання був нами опублікований в пресі (Глузман, 1959).

В цій проблемі певний інтерес викликає гормон кори надниркових залоз — кортизон, що впливає на реактивність організму. Дію кортизону вивчають в багатьох лабораторіях і клініках. Численні дослідники вважають, що кортизон знижує резистентність організму щодо розвитку пухлин (Броунелл, 1953; Єгозін, 1953; Померой, 1954). Досліди показали, що кортизон пригнічує видову резистентність тварин до гетеротрансплантата (Грін і Уайтлен, 1952; Тулен, 1953—1955; Коригольд і Ліпарі, 1955; А. І. Агеєнко, 1957).

Лінденшмідт (1956) вважає, що кортизон і рентгенівське опромінювання пригнічують функції ретикулоендотеліальної системи і гальмують утворення антитіл. За даними Гольдика і співробітників (1955),

кортизон пригнічує міс
сприяє гетеротрансплан
цера (1958), кортизон по
яє ослабленню опірност
тривалі ін'єкції кортизо
нізму.

Ми поставили перед тизону на сполучну ткарах з перещепною карци

В першій серії дослідів чотириразовому введенні тваринам з них 20 тваринам підшкірно після прищеплення пухлинно зони на 100 г ваги тварини, з пухлинами; цим тваринам вводили фізіологічний розчин шаліли інтактними і були ко

На 25-й день після початку дослідних і контрольних тварин

Розвиток пухлинних зон, був значно інтенсивніша помітна певна інвазивність у щурів, яким вводили тварин. Привертає увагу дослідників тварин, яких

Тривалість життя, нової групи, в порівнянні з 20 шурів, як ракової кахексії. Решта після трансплантації була значно більшою, у

Тривалість життя щурів з

Тривалість життя тварин при застосуванні кортизону		К тв з
Від 20 до 30 дня		
31 » 40 »		
41 » 50 »		
51 » 60 »		

В окремій серії експериментів вивчено вплив гіалуронідази на введенні кортизону. З введенням гіалуронідази крові і тканин зумовлює інвазійний, інтраваскулярний (Дюран-Рейналс і Стюарт, 1949; К. П. Балицький, 1949;

Б. 15 щурам з пересадки розчин NaCl.

кортизон пригнічує місцеву клітинну реакцію, лімфоцитарну реакцію і сприяє гетеротрансплантації пухлин (М. М. Блохін). На думку Шнітцера (1958), кортизон порушує живлення сполучної тканини і цим сприяє ослабленню опірності організму щодо злоякісного росту. Повторні тривалі ін'єкції кортизону пригнічують загальну резистентність організму.

Ми поставили перед собою завдання вивчити механізм впливу кортизону на сполучну тканину в умовах канцерогенезу у дослідях на щурах з перещепною карциною Герена.

В першій серії дослідів вивчали розвиток карциноми Герена у щурів при дванадцятиразовому введенні тваринам кортизону. В цій серії було використано 60 щурів; з них 20 тваринам підшкірно імплантували ракові клітини і, починаючи з другого дня після прищеплення пухлинної тканини підшкірно, через день вводили по 2,5 мг кортизону на 100 г ваги тварини. Всього зроблено 12 ін'єкцій. Контролем служили 20 щурів з пухлинами; цим тваринам в ті самі строки в аналогічних дозах замість кортизону вводили фізіологічний розчин NaCl. Решта 20 щурів з прищепленою карциною лишались інтактними і були контрольними для всієї серії дослідів.

На 25-й день після початку експерименту досліджували розміри бластом у піддослідних і контрольних тварин, характер метастазування, виживання.

Розвиток пухлинних трансплантатів у щурів, яким вводили кортизон, був значно інтенсивніший, ніж у контролі; у піддослідних тварин помітна певна інвазивність розвитку неоплазми, розміри новоутворень у щурів, яким вводили кортизон, були значно більші, ніж у контрольних тварин. Привертає увагу висока ступінь метастазування пухлин у піддослідних тварин, яких піддавали дії кортизону.

Тривалість життя, як видно з табл. 1, коротша у щурів піддослідної групи, в порівнянні з контролем. На 25-й день після початку експерименту з 20 щурів, яким вводили кортизон, п'ять тварин загинули від ракової кахексії. Решта 15 щурів з цієї групи загинули на 31—40-й день після трансплантації пухлини. У контрольних тварин тривалість життя була значно більшою, у семи щурів цієї групи вона досягала 50 днів.

Таблиця 1

Тривалість життя щурів з прищепленою карциною при застосуванні кортизону

Тривалість життя тварин при застосуванні кортизону	Кількість тварин, що загинули	Тривалість життя тварин при введенні фізіологічного розчину	Кількість тварин, що загинули
Від 20 до 30 дня	5	Від 20 до 30 дня	—
31 » 40 »	15	31 » 40 »	10
41 » 50 »	—	41 » 50 »	7
51 » 60 »	—	У 51 день і пізніше	3 (пухлини не вирости)

В окремій серії експериментів ми вивчали зміни в системі гіалуронідаза—гіалуронова кислота у тварин із злоякісним новоутворенням при введенні кортизону. З літературних даних відомо, що висока активність гіалуронідази крові і тканин ракового організму є одним з факторів, що зумовлює інвазійний, інфільтруючий характер розвитку новоутворення (Дюран-Рейналс і Стюарт, 1931; Бойленд і Мак Клін, 1935; Пірі, 1942; К. П. Балицький, 1949; Ф. А. Глузман, 1949; М. Д. Подільчак, 1952).

Об'єктом дослідження були 60 щурів самців, вагою по 100 г.

А — 15 щурам підшкірно прищеплювали карциному Герена і 12 разів підшкірно вводили по 2,5 мг кортизону.

Б. 15 щурам з пересаженою карциною Герена 12 разів вводили фізіологічний розчин NaCl.

В. 15 нормальним щурам (без пухлин) вводили аналогічні дози кортизону.

Г. 15 нормальних інтактних тварин служили контролем.

На 25-й день після трансплантації бластом всіх піддослідних тварин вбивали, а кров, печінку і текстикулярну тканину вивчали на гіалуронідазу. Титр гіалуронідази визначали за методом Мак Клін і Смирнової.

Досліди показали, що висока активність гіалуронідази сироватки крові і печінки спостерігається у щурів з карциномою Герена, яким не вводили кортизону. Майже такий самий титр гіалуронідази відзначається у щурів з пухлиною після введення кортизону. Введення кортизону нормальним тваринам супроводжується різким зниженням рівня гіалуронідази в крові і печінці. Отже, наші дані про пригнічуючий вплив кортизону на тканинну гіалуронідазу узгоджуються з літературними даними про інгібіторний вплив кортизону на тканинну і мікробну гіалуронідазу (М. Суворов, 1959; Р. У. Ліпшиць, 1960).

Слід відзначити, що кортизон в жодному випадку не зменшував титру гіалуронідази тестикулів як у піддослідних, так і у контрольних тварин. Як відомо, гіалуронідаза тестикулярної тканини виконує важливу фізіологічну роль в процесі розмноження тварин. Цей фермент, розщеплюючи оболонку яйця, цим самим сприяє проникненню сперматозоїда і заплідненню яйця (Фекете, 1943; Х. С. Коштованц і Г. А. Бузикова, 1953). Природно вважати, що ця властивість тестикулярної гіалуронідази, яка зікріпилась в процесі еволюційного розвитку і сприяє заплідненню, є досить стійкою до впливу ряду факторів зовнішнього і внутрішнього середовища.

Наступна серія наших дослідів була присвячена вивченню впливу кортизону на клітинні елементи сполучної тканини, на здатність останніх захоплювати зерна фарби при вітальному пофарбуванні трипановою синню. Як відомо, функціональний стан сполучної тканини відіграє велику роль у протипухлинній резистентності (О. О. Богомолець, Р. Є. Кавецький, Є. О. Татаринів).

Досліди були проведені на 30 щурах.

А. Десяти щурам прищеплювали карциному Герена з наступною дванадцятиразовою ін'єкцією кортизону. На 25-й день після пересадки пухлин тваринам протягом 4 днів підшкірно вводили по 1 мл 1%-ного розчину трипанової сині у фізіологічному розчині NaCl.

Б. Десяти щурам — контрольним — вводили тільки колоїдну фарбу. На 32-й день після початку експерименту всіх тварин вбивали, тканини печінки, селезінки, лімфатичних вузлів вміщували у формалін, виготовляли з них гістологічні препарати, які фарбували еозин-гематоксином і за Ван-Гізоном. Мікроскопічними дослідженнями визначали насиченість зернами фарби клітинних елементів ретикулоендотеліальної системи у піддослідних і контрольних тварин.

Нашими дослідями встановлено, що відкладання трипанової сині в купферівських клітинах печінки, в ретикулярних елементах селезінки і синусів лімфатичних вузлів у пухлинних тварин, яким вводили кортизон, були дуже незначними. В контролі клітинні елементи ретикулоендотеліальної системи у тварин, яким не вводили кортизону, в значній мірі були насичені зернами колоїдної фарби (табл. 2).

Як видно з табл. 2, дванадцятиразові ін'єкції кортизону раковим тваринам, а також контрольним щурам без пухлин призводять до різкого пригнічення здатності клітинних елементів ретикулоендотеліальної системи вбирати трипанову синь. Мікроскопічне дослідження показало, що на кожну тисячу купферівських клітин печінки тварин, підданих дії кортизону, лише 42 клітини виявились із зернами колоїдної фарби; показник активності купферівських клітин печінки нормальних тварин становив 892. У щурів з карциномою Герена, яким не вводили кортизону, фагоцитарна активність клітинних елементів ретикулоендотеліальної систе-

Здатність
зерна к

Нормальні
щур

865
764
896
916
904
880
861
945
915
974

В середньому 892

ми виявилась досить досліджених). Проте як у серії дослідів з на 1000).

Наші дослідження по ринам кортизону супинами у внутрішніх органах залозах. Мікроскопічне виявило регресивні знеративні порушення і

Отже, результати новити певну закономірність, знижує реактивність, як відомо, значну роль гаторазове введення рну опірність організму стоми і високу ступінь зміни паренхіми печінки речовин тваринного організму ракової тварини, поглиблює порог генезу.

На підставі одержаної думки, що широкі захворювання не має достатнього кування може призвести

Результати наших досліджень лікаря до застереження, зокрема, при р

Таблиця 2

Здатність купферівських клітин печінки поглинати зерна колоїдної фарби (кількість клітин з 1000, в яких виявлена трипанова синь)

Нормальні щури	Щури, яким вводили кортизон	Ракові щури, не піддані дії кортизону	Ракові щури, яким вводили кортизон
865	35	356	27
764	44	264	51
896	39	281	47
916	51	163	65
904	57	349	51
880	48	252	74
861	77	161	15
945	30	129	57
915	14	—	—
974	28	—	—
В середньому 892	42	244	48

ми виявилась досить пригніченою (244 клітини з вмістом фарби на 1000 досліджених). Проте це зниження активності не було таким значним, як у серії дослідів з раковими тваринами, яким вводили кортизон (48 на 1000).

Наші досліді показали, що багаторазові підшкірні введення тваринам кортизону супроводжуються значними патоморфологічними змінами у внутрішніх органах, зокрема в печінці, селезінці, надниркових залозах. Мікроскопічне дослідження препаратів органів таких тварин виявило регресивні зміни паренхіми печінки, дистрофічні явища, дегенеративні порушення в клітинних елементах цих органів.

Отже, результати проведених досліджень дають можливість встановити певну закономірність: кортизон, введений у зазначених вище дозах, знижує реактивність елементів сполучної тканини, що відіграють, як відомо, значну роль у протипухлинній резистентності організму. Багаторазове введення раковим щурам кортизону пригнічує протипухлинну опірність організму, що зумовлює інвазивний характер розвитку бластоми і високу ступінь метастазування. Кортизон викликає дистрофічні зміни паренхіми печінки — органу, який відіграє велику роль в обміні речовин тваринного організму. Ми вважаємо, що кортизон, який вводять в організм ракової тварини, сприяє різким зрушенням гомеостазу організму, поглиблює порушення метаболізму, посилює процеси канцерогенезу.

На підставі одержаних нами експериментальних даних ми висловлюємо думку, що широке застосування кортизону в клініці ракових захворювань не має достатніх теоретичних підстав; захоплення таким лікуванням може призвести до шкідливих наслідків.

Результати наших досліджень свідчать про необхідність обережного ставлення лікаря до застосування кортизону при лікуванні ряду захворювань, зокрема, при раковій хворобі.

ЛИТЕРАТУРА

- Агеев А. И., Вопросы онкологии, 6, 1957, с. 68.
 Бенетато Гр. та ін., Патол. физиол. и exper. терапия, 5, 1958, с. 11.
 Богомолец О. О., Мед. журн. АН УРСР, IV, 1, 1934; Труды I съезда онкологов УССР, 1940, с. 9.
 Блохин Н. Н., Вопросы онкологии, 6, 1958, с. 71.
 Васильев Ю. М., Бюлл. exper. биол. и мед. 8, 1958, с. 89.
 Васильев Ю. М. и Ольшанская Л. В., Сб. «Проблемы пересадки и консервации органов и тканей», М., 1959.
 Глузман Ф. А., Врачебное дело, 2, 1959, с. 1.
 Кандель Э. И., Вопросы онкологии, 12, 1959, с. 728.
 Ломакин М. С., Архив патологии, 7, 1959, с. 65.
 Мешалова А. Н., ЖМЭИ, 10, 1958, с. 57.
 Суворов Н., БМЭ, т. 13, 1959, с. 1097.
 Acunzo, L. Riv. anat. pat. oncol. 10, 1955, 815.
 Ahlström, Zeitschr. f. Krebsforsch., 61, 6, 1957, 589.
 Field J. a. oth., Cancer Research, 2, 3, 1957, 201.
 Fogh, Hok, K, Cancer Research, 18, 6, 1958, 692.
 Garcia a. oth., Arch. f. Geschwülsforsch., 16, 3, 1960, 265.
 Hackensellner H. A., Hermanek P., Oncologia, 11, 1958, 199.
 Kallenbach H., Zeitsch. f. Geschwülsforsch., 1960, 5, 7, 121, 124.
 Klärner P., Zeitschr. f. Krebsforsch. 61, 3, 1956, 276.
 Korngold L., Lipari R., Cancer Research, 15, 3, 1955, 159.
 Lindenschmidt, W., Klin. Wochenschr. 34, 35, 1956, 977.
 Lipschutz, A., Steroid Homeostasis and Tumorigenesis, 1957.
 Schnitzer A., рефер. «Соврем. пробл. онкологии», 5 (92) 1959, 79.
 Sturm E., Murphy J., Cancer Research, 4, 1944, 384.
 Symeonidis a. oth. J. Nat. Cancer Inst. 14, 1954, 805.
 Toolan, H. W., Proc. Amer. Assoc. Canc. Research. 1, 2, 1954, 49.
 Towbin A., Proc. Amer. Assoc. Cancer Research, 1, 2, 1953, 49.

Влияние кортизона на соединительную ткань при злокачественном росте

Ф. А. Глузман

Кафедра патологической физиологии Киевского медицинского института
 им. акад. А. А. Богомольца

Резюме

Изучался механизм действия кортизона на организм животного — носителя перевивной карциномы. В работе приведены результаты исследования влияния двенадцатикратных подкожных инъекций кортизона на развитие крысиной карциномы Герена (доза 2,5 мг на 100 г веса животного).

Двенадцатикратное подкожное введение кортизона крысам с привитой карциномой Герена обуславливает снижение противоопухолевой резистентности организма, повышает степень метастазирования, сокращает длительность жизни подопытных животных.

Введение кортизона сопровождается снижением активности гиалуронидазы крови и ткани печени у нормальных крыс. Кортизон, введенный животным — носителем опухолевого трансплантата, при высоком титре гиалуронидазы печени раковых животных не снижает активности этого фермента.

Опыты показали, что двенадцатикратное введение животным кортизона ведет к угнетению способности элементов ретикулоэндотелиальной системы к захвату зерен трипановой сини у раковых животных и, в особенности, у нормальных крыс, без опухолей. Многократное введение кортизона вызывает у подопытных раковых и контрольных животных патоморфологические регрессивные изменения в паренхиматозных органах, в особенности в печени.

Effect of C

Department of Pathological

The author studied animal organism with a study of the effect of ment of Guerin's rat weight in the animal).

A twelve-fold suboculated Guerin carcino the organism, raises th experimental animals.

Injection of cortiso luronidase in the liver ti

The experiments si remains high and stabl repeated cortisone injec

The stability of tes siological role of this e reproduction of the anin

A twelve-fold injecc ility of the elements of blue in tumorous ani tumours.

Multiple injections and control animals pa chymatous organs, espe

Effect of Cortisone on the Connective Tissue in Malignant Growth

F. A. Gluzman

Department of Pathological Physiology of the A. A. Bogomoletz Medical Institute of Kiev

Summary

The author studied the mechanism of the action of cortisone on the animal organism with an inoculated carcinoma. Results are presented of a study of the effect of a twelve-fold injection of cortisone on the development of Guerin's rat carcinoma (in doses of 2.5 mg per 100 g of body weight in the animal).

A twelve-fold subcutaneous injection of cortisone to rats with an inoculated Guerin carcinoma causes a fall in the anti-tumorous resistance of the organism, raises the degree of metastasing, shortens the life of the experimental animals.

Injection of cortisone is attended by a fall in the activity of blood hyaluronidase in the liver tissue of normal rats.

The experiments showed the hyaluronidase of testicular rat tissue remains high and stable in all modifications of the experiment, even after repeated cortisone injections.

The stability of testicular hyaluronidase is apparently due to the physiological role of this enzyme in the process of fertilizing the egg during reproduction of the animals.

A twelve-fold injection of cortisone leads to a depression of the capacity of the elements of the reticulo-endothelial system to retain trypan-blue in tumorous animals and, particularly, in normal rats without tumours.

Multiple injections of cortisone induces in the experimental tumorous and control animals pathomorphological regressive changes in the parenchymatous organs, especially in the liver.