

Порівняльна оцінка функціонального стану статевих залоз у мишей високоракової і низькораккової ліній

А. Д. Остряніна

Лабораторія штамів і моделювання пухлин Інституту експериментальної і клінічної онкології Міністерства охорони здоров'я УРСР, Київ

Багатьма експериментальними роботами і клінічними спостереженнями показана тепер роль ендокринних залоз в розвитку пухлин. Великого значення у виникненні рака молочних залоз надають порушенню балансу естрогенних гормонів, джерелом яких в організмі є статеві залози і кора надниркових залоз.

В літературі є вказівки на роль гормонів гіпофіза. Встановлено, що введення гормонів гіпофіза сприяє росту пухлин, а гіпофізектомія, навпаки, затримує його.

Численні експериментальні дослідження провадилися на мишах, часто уражуваних раком молочної залози і резистентних до нього, з метою з'ясування гормональних порушень у мишей високоракових ліній у порівнянні з низькоракковими.

Р. Є. Кавецький і Н. М. Туркевич [3] виявили деяку різницю у функціональному стані гіпофіза у мишей різних ліній. У самок-мишей високоракової лінії C_{3H} порушено правильний ритм виділення гормонів. Періоди підвищеного гормоноутворення не змінюються періодами зниженої секреції, внаслідок чого яєчник і молочна залоза мають відчувати безперервну стимуляцію, і це, очевидно, відіграє певну роль у виникненні рака молочної залози.

Функція статевих залоз залежить від гонадотропної активності гіпофіза, тому становить певний інтерес вивчити функціональний стан статевих залоз у мишей різних ліній.

Одним з експериментальних методів, який дає можливість судити про гормональну функцію яєчників, є вивчення естральних циклів.

У літературі ми знайшли відносно мало праць, присвячених порівняльному вивченню функціонального стану статевих залоз у мишей високоракових і низькораккових ліній. Крім того, наведені в цих працях дані суперечливі. Одні автори [1, 5, 7] не виявили різниці в естральному циклі мишей високоракових і низькораккових ліній. Інші [2, 4, 12, 13] виявили істотні відмінності в характері естральних циклів, а також [2, 12, 13] встановили зв'язок між частотою рака молочних залоз і тривалістю та регулярністю естрального циклу у мишей високоракових і низькораккових ліній. У мишей високоракових ліній естральний цикл більш регулярний і стадія еструсу триваліша.

Дальше вивчення цього питання на мишах багатьох ліній підтвердило наявність особливостей естрального циклу у мишей різних ліній, проте встановити прямий зв'язок між частотою спонтанних пухлин молочних залоз у мишей і характером статевих циклу не вдалося [8, 9, 14, 15].

Ніхто з дослідників не естральних циклів, крім Лу жити від ряду зовнішніх ф ня тварин тощо [4].

Завдання нашої роботи рактеру естральних циклів ліній і виявленні сезонних з

Ми користувались загальною допомогою дослідження вагінальн тя вагінальних мазків протягом т кривлення естрального циклу і на ми брали мазки у мишей протягом тилового синькою і досліджували Досліди ставили в двох сер самках.

У дослідженнях були викор фактор молока. Як відомо, у знач тання виникає рак молочних залоз ній C_{57} чорні, вільні від фактора ються спонтанні пухлини молочних туту експериментальної і клінічної раторії.

У першій серії дослідів з мет досліджені 44 самки ліній C_{3H} і C_{57} рин. Поява чистої стадії лусочок у сновку про настання статевих визр

В другій серії дослідів для п тевозрілих тварин були досліджені 3 до 8 міс. Щоб виявити сезонні провадилися в осінньо-зимовий (ли періоди.

Для характеристики естральн а) середня кількість циклів, спостер циклу й окремих його стадій; в) с самку.

Рез

Результати дослідів перш

Встановлення естра

Період року	Л
Осінньо-зимовий	C_{3H} C_{57} C_{3H} C_{57}
Весняно-літній	C_{3H} C_{57}

Отже, у самок-мишей ліні значається більш ранне настан ньому у восьмижневному віці ліній C_{57} стають статевозрілими

Ніхто з дослідників не вивчав значення пори року для перебігу естральних циклів, крім Лугачова, хоч відомо, що статевий цикл залежить від ряду зовнішніх факторів, особливо клімату, умов утримування тварин тощо [4].

Завдання нашої роботи полягало в порівнювальному вивченні характеру естральних циклів у мишей високоракової та низькораквої ліній і виявленні сезонних змін в їх перебігу.

Методика дослідів

Ми користувались загальновідомою методикою вивчення естральних циклів за допомогою дослідження вагінальних мазків. Оскільки існує думка, що повторне взяття вагінальних мазків протягом тривалого часу (2—4 міс.) часто призводить до викривлення естрального циклу і навіть до виникнення стану несправжньої вагітності, ми брали мазки у мишей протягом 30 днів, один раз на день. Мазки зафарбовували метиленою синькою і досліджували під мікроскопом.

Досліди ставили в двох серіях на 145 високоракових і низькораквих мишах-самках.

У дослідженнях були використані миші-самки лінії C_3HA , яким властивий фактор молока. Як відомо, у значної частини самок цієї лінії у віці 7—11 міс. спонтанно виникає рак молочних залоз. Як миші низькораквої лінії були взяті самки лінії C_{57} чорні, вільні від фактора молока і нечутливі до нього, у яких не спостерігаються спонтанні пухлини молочних залоз. Тварини обох ліній були одержані з Інституту експериментальної і клінічної онкології АМН СРСР і розмножені в нашій лабораторії.

У першій серії дослідів з метою встановлення початку статевого визрівання були досліджені 44 самки лінії C_3HA і 29 самок C_{57} , починаючи з п'яти тижневого віку тварин. Поява чистої стадії лусочок у мазку, тобто першої тички, була критерієм для висновку про настання статевого визрівання.

В другій серії дослідів для порівняльної характеристики естрального циклу статевозрілих тварин були досліджені 39 самок лінії C_3HA і 33 самки лінії C_{57} віком від 3 до 8 міс. Щоб виявити сезонні зміни в перебігу естральних циклів, дослідження провадилися в осінньо-зимовий (листопад—лютий) і весняно-літній (квітень—липень) періоди.

Для характеристики естрального циклу ми користувались такими показниками: а) середня кількість циклів, спостережуваних протягом 30 днів; б) середня тривалість циклу й окремих його стадій; в) середня кількість днів еструсу і дієструсу на одну самку.

Результати дослідів

Результати дослідів першої серії наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Встановлення естрального циклу у мишей ліній C_3HA і C_{57}

Період року	Лінія	Кількість тварин	Вік мишей на початку дослідження в тижнях	Початок статевого визрівання в тижнях
Осінньо-зимовий	C_3HA	28	5	8
	C_{57}	15	5	11
Весняно-літній	C_3HA	16	5	7
	C_{57}	14	5	7

Отже, у самок-мишей лінії C_3HA в порівнянні із самками C_{57} відзначається більш раннє настання статевого визрівання, а саме, в середньому у восьмитижневому віці в осінньо-зимовий період, тоді як самки лінії C_{57} стають статевозрілими в цей період тільки в 11-тижневому віці.

(статистичний аналіз середніх показників часу настання статевих визрівання у мишей обох ліній показав, що наведені відмінності достовірні ($P < 0,05$)).

У весняно-літній період у самок обох ліній настає більш раннє статеве визрівання — в середньому в семитижневому віці. Як бачимо, час початку статевих визрівання до певної міри залежить від періоду року; зокрема, це доведено щодо шурів [11].

У кожній із статевозрілих самок естральний цикл мав індивідуальний характер. У більшості мишей тривалість усього циклу, а також окремих стадій в процесі дослідження змінювалась.

Ми не виявили істотної різниці в перебігу естрального циклу у висококораків і низькокораків мишей в різні вікові періоди — нераковий (3—5 міс.) і передраковий (6—8 міс.). Тому ми порівняємо естральні цикли статевозрілих тварин обох ліній у віці 3—8 міс. В табл. 2 наведені середні показники естральних циклів в осінньо-зимовий і весняно-літній час.

Естральні цикли у мишей C_3HA і C_{57}

Таблиця 2

Період року	Лінія	Кількість тварин	Тривалість дослідження в тижнях	Кількість циклів	Середня тривалість в днях					Середня кількість днів на одну самку	
					усього циклу	проеструсу	еструсу	метаеструсу	діеструсу	еструсу	діеструсу
Осінньо-зимовий	C_3HA	20	30	3,67	8,46	0,63	3,02	0,32	4,49	11,20	17,75
	C_{57}	17	30	2,74	10,89	0,87	2,31	0,43	7,28	6,41	22,29
Весняно-літній	C_3HA	19	30	4,94	6,22	0,45	2,39	0,22	3,16	12,57	15,94
	C_{57}	16	30	4,18	7,25	0,70	2,39	0,35	3,81	9,87	17,87

Порівнюючи характер естральних циклів у самок ліній C_3HA і C_{57} в осінньо-зимовий період, можна бачити істотні відмінності: у самок лінії C_3HA середня тривалість еструсу значно більша, а діеструсу, проеструсу і метаеструсу менша, ніж відповідні стадії у мишей лінії C_{57} ; статистичний аналіз середніх показників тривалості основних стадій еструсу і діеструсу у мишей цих ліній показав, що описані відмінності достовірні ($P < 0,001$). Середня кількість днів еструсу на одну самку лінії C_3HA майже в два рази більша (11,2 дня), ніж у мишей C_{57} (6,41 дня). Щодо діеструсу ці співвідношення зворотні. Тривалість естрального циклу у мишей C_3HA коротша, в зв'язку з чим ритм естральних циклів у них більш частий: протягом 30 днів у самок лінії C_3HA ми спостерігали 3,67 цикла, а у мишей C_{57} — тільки 2,74 цикла.

Вивчаючи вплив періоду року на перебіг естрального циклу у самок лінії C_3HA , ми помітили, що навесні тривалість циклу й окремих його стадій трохи зменшується, в зв'язку з чим частішає ритм естральних циклів. Кількість днів еструсу на самку ледве помітно збільшується,

а діеструсу зменшується. Острального циклу у мишей C_{57} , у яких характер циклу

У весняно-літній період збільшувались тривалість еструсу в зимовий час становила 6,41 дня, майже вдвоє зменшилась в середньому становила 9,87 дня. Тривалість метаеструсу і діеструсу усього циклу значно зменшилась у мишей низькокораків лінії C_{57} .

При порівнянні естральних циклів, відзначено, що в зимовий період ритм естрального циклу у мишей C_3HA менше, ніж у мишей C_{57} . Тривалість циклу і стадій еструсу у самок лінії C_3HA менша, ніж у самок лінії C_{57} . Ритм еструсу на самку у мишей C_3HA менше (15,95 дня), ніж у мишей C_{57} (22,29 дня). Ритм естрального циклу. Отримані результати свідчать про те, що в зимовий період відзначається більша кількість залоз у самок лінії C_3HA .

1. Ми виявили відмінності в характері естральних циклів у мишей висококораків і низькокораків ліній C_3HA і C_{57} в різні вікові періоди.

Самки мишей висококораків лінії C_3HA мають більш високу функціональність статевих залоз, ніж самки мишей низькокораків лінії C_{57} . Це можна висловити припущення, що у мишей висококораків вищий і продуктивніший рівень функціональності статевих залоз, внаслідок чого молочні залози більш розвинені. Це, очевидно, є одним з факторів, що впливають на виникнення раку молочних залоз.

2. Сезонні особливості перебігу естрального циклу у мишей C_3HA і C_{57} в осінньо-зимовий період спостерігаються. Щодо цього ми не маємо даних, але в Ван дер Верфа, які встановили, що в зимовий період ритм естрального циклу у мишей C_3HA менше, ніж у мишей C_{57} .

3. У статевозрілих тваринах ритм естрального циклу і тривалість стадій еструсу і діеструсу змінюються. У мишей висококораків лінії C_3HA тривалість еструсу значно більша, а діеструсу, проеструсу і метаеструсу менша, ніж у мишей низькокораків лінії C_{57} . Це можна висловити припущення, що у мишей висококораків вищий і продуктивніший рівень функціональності статевих залоз, внаслідок чого молочні залози більш розвинені. Це, очевидно, є одним з факторів, що впливають на виникнення раку молочних залоз.

4. Можна вважати, що порушення ритму естрального циклу у мишей C_3HA є одним з факторів, що впливають на виникнення раку молочних залоз.

а дієструсу зменшується. Отже, значних сезонних змін в характері естрального циклу у мишей C_3HA ми не виявили, на відміну від мишей лінії C_{57} , у яких характер циклу зазнав різких змін.

У весняно-літній період значно частішав ритм естральних циклів, збільшувались тривалість еструсу, і кількість днів еструсу на самку, яка в зимовий час становила 6,41 дня, у весняно-літній період досягла 9,87 дня. Майже вдвоє зменшилась тривалість дієструсу, яка в зимовий час в середньому становила 7,28 дня, а у весняно-літній час — 3,81 дня, а тривалість метаеструсу і проеструсу майже не змінювалась. Тривалість усього циклу значно скоротилась. Отже, функція статевих залоз у мишей низькораккової лінії C_{57} у весняно-літній період підвищена.

При порівнянні естральних циклів у мишей лінії C_3HA і C_{57} у весняно-літній період ми встановили, що різниця в характері естральних циклів, відзначена в зимовий час, збереглася, але виражена значно слабше. Тривалість циклу і всіх його стадій, за винятком еструсу, у самок лінії C_3HA менша, ніж у мишей C_{57} . Тривалість еструсу у тварин обох ліній однакова і в середньому становить 2,39 дня, але кількість днів еструсу на самку у мишей лінії C_3HA більша (12,57 дня), а дієструсу менша (15,95 дня), ніж у мишей лінії C_{57} , тому що у них частішає ритм естрального циклу. Отже, як у весняно-літній, так і в осінньо-зимовий період відзначається більш висока функціональна активність статевих залоз у самок лінії C_3HA , ніж у самок низькораккової лінії C_{57} .

Висновки

1. Ми виявили відмінності у функціональному стані статевих залоз у мишей високоракових і низькораккових ліній як у молодому, так і в статевозрілому віці.

Самки мишей високоракової лінії C_3HA в порівнянні із самками низькораккової лінії C_{57} стають статевозрілими у більш ранньому віці, що узгоджується з даними Дерінгера [10]; у них відзначається також більш висока функціональна активність статевих залоз, на підставі чого можна висловити припущення, що вміст естрогенних гормонів у високоракових мишей вищий і продукція їх починається в більш ранньому віці, внаслідок чого молочні залози мають відчувати більш тривалу стимуляцію. Це, очевидно, є одним з факторів, які створюють передумови для виникнення і розвитку рака молочних залоз у мишей лінії C_3HA .

2. Сезонні особливості впливають на функцію статевих залоз: у весняно-літній період спостерігається більш раннє статеве визрівання, ніж у зимовий період. Щодо щурів це показано в дослідженнях Донова і Ван дер Верфа, які встановили, що щури, які народились у квітні, стають статевозрілими раніше, ніж щури, що народились у листопаді.

3. У статевозрілих тварин у весняно-літній період відбувається посилення функції статевих залоз. В осінньо-зимовий період функція статевих залоз знижена, проте, якщо у самок лінії C_{57} спостерігається різке її зниження, то у мишей високоракової лінії C_3HA функціональна активність статевих залоз у цей період знижується незначно, тобто у самок лінії C_3HA нема того «згасання» діяльності яєчників в осінньо-зимовий період, яке спостерігається у мишей низькораккової лінії C_{57} . Тому їх молочні залози відчують безперервну стимуляцію, що, очевидно, відіграє роль у виникненні рака молочних залоз у мишей лінії C_3HA .

4. Можна вважати, що порушення ритму діяльності яєчників зумовлено порушенням ритму виділення гонадотропних гормонів гіпофіза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григолия Л. П., Бюлл. exper. биол. и мед., т. 30, № 11, 1950, с. 369.
2. Григолия Л. П., Автореф., дис., Тбилиси, 1960.
3. Кавецкий Р. Е., Туркевич Н. М., Вopr. онкол., т. V, № 3, 1959, с. 275.
4. Лугачев С. С., Бюлл. exper. биол. и мед., т. 48, № 9, 1959, с. 105.
5. Нуждин Н. И., Шапиро Н. И., Петрова О. Н., в «Сб. работ по радиобиологии», М., 1955, с. 113.
6. Цондек В., Гормоны яичника и передней доли гипофиза, М., 1938.
7. Bonser G. M., J. Path. a. Bact., v. 41, 1935, p. 33.
8. Brunschwig A. D. a. Bissell A. D., Arch. Surg. 33, 1936, p. 515.
9. Burns E. L., Moskor M., Sultzeff V. a. Loeb L., Am. J. Cancer, 26, 1936, p. 56.
10. Deringer M. K., Heston W. E. a. Andervont H. B., J. Nat. Cancer Inst., 5, 1945, p. 403.
11. Donovan B. T. a. Vander Werfften Bosch J. J., J. Physiol., 147, 1, 1959, p. 78.
12. Harde E., Compt. rend. Soc. biol., 116, 1934, p. 999.
13. Lacassagne A., Compt. rend. Soc. biol., 115, 1934, p. 937.
14. Moskor M., Burns E. L., Sultzeff V., Loeb L., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 33, 1935, p. 197.
15. Sultzeff V., Burns E. L., Moskor M. a. Loeb L., Am. J. Cancer, 26, 4, 1936, p. 761.

Надійшла до редакції
5.X 1960 p.

Сравнительная оценка функционального состояния половых желез у мышей высокоракковой и низкоракковой линий

А. Д. Острянина

Лаборатория штаммов и моделирования опухолей Института экспериментальной
и клинической онкологии Министерства здравоохранения УССР, Киев

Резюме

Многими экспериментальными работами и клиническими наблюдениями показана роль эндокринных желез в развитии опухолей. У мышей рак молочной железы встречается исключительно у самок, что указывает на роль яичников и их гормонов в патогенезе данного вида опухолей. Именно поэтому изучение функционального состояния половых желез у, так называемых, высокоракковых мышей, у которых в большом проценте случаев спонтанно в определенном возрасте возникает рак молочных желез, а также у низкоракковых, у которых не наблюдается рака, представляет большой интерес.

Для суждения о функциональном состоянии яичников мы пользовались методикой изучения эстрального цикла с помощью взятия влагалищных мазков.

Нами изучено функциональное состояние половых желез у 145 мышей различного возраста (1,5—8 мес.) высокоракковой C_3HA и низкоракковой C_{57} линий в осенне-зимний и весенне-летний периоды.

Мы обнаружили различия в функциональном состоянии половых желез у самок C_3HA и C_{57} как в молодом, так и в половозрелом возрасте.

Самки мышей высокоракковой линии C_3HA по сравнению с самками низкоракковой линии C_{57} становятся половозрелыми в более раннем возрасте и у них отмечается более высокая активность половых желез, на основании чего можно предположить, что продукция эстрогенных гормонов у высокоракковых мышей повышена и начинается в более раннем возрасте. Это, очевидно, можно рассматривать, как один из факторов, предрасполагающих к возникновению и развитию рака молочных желез у мышей линии C_3HA .

Мы нашли, что сезонную функцию половых желез у мышей в зимний период наблюдается более высокая активность половых желез по сравнению с летним периодом. У мышей высокий ритм деятельности яичников в период «затухания», которое наблюдается в результате чего молочная железа у самок C_3HA и это, очевидно, играет роль в развитии рака молочной железы у мышей линии C_3HA .

Comparative Estimate of Glands in Mice of High and Low Cancer Strains

Laboratory of strains and tumour models,
Oncology of the Ministry of Health, Kiev

The author studied the functional state of the sexual glands of mice of various age (1.5—8 months) of the high-cancer C_3HA strain during the autumn-winter period and the low-cancer C_{57} strain during the spring-summer period. A difference was found in the functional state of the sexual glands of the C_3HA and C_{57} strains. The sexual glands of the C_3HA strain were found to be «extinguished» during the autumn-winter period, while the sexual glands of the C_{57} strain were found to be «extinguished» during the spring-summer period.

Female mice of the high-cancer strain at an earlier age than those of the low-cancer strain show a higher activity of the sexual glands. On the basis of this it can be assumed that the production of estrogenic hormones in high-cancer mice is increased and begins at an earlier age. This, obviously, can be regarded as one of the factors predisposing to the appearance of cancer of the mammary glands in the C_3HA strain.

Мы нашли, что сезонные колебания оказывают влияние на функцию половых желез у мышей. В весенне-летний период по сравнению с зимним наблюдается более раннее половое созревание мышей. У половозрелых мышей линии C_{57} в осенне-зимний период функциональная активность половых желез понижена, значительно повышаясь в весенне-летний период. У мышей высокоракковой линии C_3HA нарушен сезонный ритм деятельности яичников, у них нет в осенне-зимний период того «затухания», которое наблюдается у мышей низкоракковой линии C_{57} , в результате чего молочная железа испытывает непрерывную стимуляцию, и это, очевидно, играет роль в возникновении рака молочной железы у мышей линии C_3HA .

Comparative Estimate of the Functional State of the Sexual Glands in Mice of High-cancer and Low-cancer Strains

A. D. Ostryanina

Laboratory of strains and tumour modelling of the Institute of Experimental and Clinical Oncology of the Ministry of Health of the Ukrainian SSR, Kiev

Summary

The author studied the functional state of the sexual glands in 145 mice of various age (1.5—8 months) of the high-cancer C_3HA and low-cancer C_{57} strain during the autumn-winter and spring-summer periods. To judge the functional state of the ovaries the author used the method of studying estral cycles by taking vaginal smears.

A difference was found in the functional state of the sexual glands in females of the C_3HA and C_{57} strains both in young and sexually mature animals.

Female mice of the high-cancer C_3HA strain become sexually mature at an earlier age than those of the low-cancer C_{57} strain, and a higher functional activity of the sexual glands is noted in them.

Seasonal fluctuations exert an influence on the function of the sexual glands in mice. During the spring-summer period as compared with the autumn-winter period sexual maturity is earlier in mice of both strains. In sexually mature female mice of the C_{57} strain the functional activity of the sexual glands is lowered during the autumn-winter period, rising considerably during the spring-summer period. In mice of the high-cancer C_3HA strain the seasonal rhythm of ovary activity is disturbed, not being «extinguished» during the autumn-winter period, as observed in mice of the low-cancer C_{57} strain. As a result, the mammary glands should be tested by continuous stimulation, without rest. This is evidently of significance for the appearance of cancer of the mammary glands in mice of the C_3HA strain.