

Вплив невротизації на виникнення і розвиток індукованих пухлин молочних залоз у щурів

Ло Синь-мао

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця Академії наук УРСР;
Київський інститут удосконалення лікарів

Після того як М. К. Петрова та її співробітники [14, 3] показали в своїх досліджах значення функціонального ослаблення кори головного мозку у виникненні і розвитку різних новоутворень, в літературі в останні 10—15 років з'явилося чимало фактичних даних, які підтверджують спостереження М. К. Петрової [2, 4, 9, 13, 14, 17, 19 та ін.]. Хоч у авторів цих праць є деякі суперечності і розбіжності, зумовлені, очевидно, застосуванням різних методик невротизації, різних моделей експериментальних пухлин та іншими конкретними умовами дослідів, вони прийшли до спільного висновку, що ослаблення функції кори головного мозку сприяє виникненню та розвитку різних типів новоутворень. За рідким винятком (Р. Є. Кавецький і Н. М. Туркевич) майже всі дослідники обмежились тільки констатацією різних впливів нервової системи на розвиток експериментальних пухлин.

Присвятивши свою роботу з'ясуванню механізму впливів нервової системи на процес злоякісного росту, Р. Є. Кавецький і Н. М. Туркевич [6] довели, що посилення гонадотропної функції гіпофіза, викликане експериментальним неврозом, сприяє розвитку в молочних залозах передракових гіперпластичних вузлів у мишей лінії С₃НА.

Оскільки в літературі ми не знайшли більше таких праць, які висвітлюють питання про механізм впливу невротизації на розвиток пухлини, то нам здавалось доцільним вивчити роль хронічного травмування вищих відділів нервової системи в механізмі розвитку індукованих пухлин у щурів. Цьому питанню і присвячена дана робота.

Методика досліджень

Як канцероген ми застосовували 7,12-диметилбенз(α)антрацен (ДМБА) у вигляді суспензії в кровозаміннику БК-8. В 1 мл суспензії міститься 2,5 мг ДМБА. Внутрішні ін'єкції щурам проводили щотижня по 8,8—1,0 мл суспензії; сумарна доза ДМБА на кожного щура в середньому становила 13 мг.

В досвід було взято 107 статеводозрілих щурів—самок три-чотиримісячного віку (вагою по 150—200 г), які були поділені на п'ять груп:

- I — інтактна контрольна — 22 щури;
- II — тварини, яким вводили ДМБА, — 29 щурів;
- III — тварини, яких, крім введення ДМБА, піддавали невротизації, — 26 щурів;
- IV — тварини, яких, крім введення ДМБА, піддавали кастрації, — 15 щурів;
- V — тварини, яких, крім введення ДМБА, піддавали кастрації і невротизації, — 15 щурів.

Невротизація щурів здійснювалась за дещо зміненою методикою Є. П. Кожевникової [9] за допомогою спеціально сконструйованої нами електричної клітки. Під

Вплив невротизації на

логу клітки розділяли на передодній. За 7 сек. до увімкнення переставав дзвеніти одночасно хвилинної перерви включали з струмом на передній площадці по 5—12 сеансів. Періодично (мер) і скорочення інтервалу між (замість 1,5 хв.) викликали у щурів, після чого щурів протягом надмірному виснаженню їх організм бокс. Процеси включення і були автоматизовані.

Травматизація нервової системи в зв'язку з тяжким загальною дією канцерогену, через 7 тижнів після останнього введення 71 дня. Кастрація була проведена гінальні мазки періодично досліджували ДМБА піддослідних щурів оглядали тяжкому загальному стані. Пухлині досліджені гістологічно.

Результати

Результати дослідів на

Розвиток індукованих пухлин у щурів в у

Група	Кількість щурів, що пережили строк появи першої пухлини
I — інтактна	22
II — ДМБА	17
III — ДМБА + невротизація	16
IV — кастрація + ДМБА	9
V — кастрація + ДМБА + невротизація	11

Як видно з таблиці, у молочній залозі виникли в 9 груп — в 65% (11 із 17). Різниця впливом невротизації (III група) менше, ніж у контрольних. Частота ДМБА, коли у щурів контрольної залози, середня кількість дослідної групи становила 3,5 (>0,05). Крім того, статистичні дані в результаті гістологічних досліджень групі раку молочної залози (IV і V) становили 35% (10 з 29) груп — тільки 35% (10 з 29).

логу клітки розділяли на передню і задню частини, ізольовані електрично одна від одної. За 7 сек. до увімкнення струму на задній площадці включали дзвінок, який переставав дзвеніти одночасно з припиненням дії струму (23 сек.). Після півторажвилинної перерви включали зумер, який в такій самій послідовності підкріплювали струмом на передній площадці клітки. Один сеанс тривав 4 хв. Щодня проводили по 5–12 сеансів. Періодично шляхом перероблення (замість дзвінка включали зумер) і скорочення інтервалу між двома умовними подразниками до кількох секунд (замість 1,5 хв.) викликали у піддослідних тварин перенапруження нервових процесів, після чого щурів протягом двох-трьох днів не брали на дослід, щоб запобігти надмірному виснаженню їх організму. Кожного піддослідного щура поміщали в окремий бокс. Процеси включення і виключення всіх умовних і безумовних подразників були автоматизовані.

Травматизація нервової системи щурів почалася після третього введення ДМБА, але в зв'язку з тяжким загальним станом піддослідних тварин, викликаним токсичною дією канцерогену, через десять днів досліді довелося припинити. Через два тижні після останнього введення ДМБА досліді були відновлені і тривали протягом 71 дня. Кастрація була проведена за два тижні перед початком ін'єкцій ДМБА. Вагінальні мазки періодично досліджували у всіх щурів. Після останнього введення ДМБА піддослідних щурів оглядали щотижня. Щури гинули або їх вбивали при тяжкому загальному стані. Пухлинні тканини і внутрішні органи тварин були досліджені гістологічно.

Результати дослідів і їх обговорення

Результати дослідів наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Розвиток індукованих пухлин молочної залози у щурів в умовах невротизації і кастрації

Група	Кількість щурів, що пережили строк появи першої пухлини	Кількість щурів з пухлинами різної локалізації	Кількість щурів з пухлинами молочної залози	Всього виявлено пухлин молочної залози	Всього виявлено пухлин іншої локалізації
I — інтактна	22				
II — ДМБА	17	16	11	29	10
III — ДМБА + невротизація	16	16	15	52	11
IV — кастрація + ДМБА	9	6	0	0	8
V — кастрація + ДМБА + невротизація	11	9	0	0	9

Як видно з таблиці, у невротизованих щурів (III група) пухлини молочної залози виникли в 94% випадків (15 із 16), а у щурів другої групи — в 65% (11 із 17). Різниця статистично значима ($P < 0,05$). Під впливом невротизації (III група) пухлини з'явилися в середньому раніше, ніж у контрольних. Через 48 тижнів після першого введення ДМБА, коли у щурів контрольної групи з'явилися останні пухлини молочної залози, середня кількість пухлин молочної залози на щура піддослідної групи становила 3,5, в контрольній групі — 2,6 (але P було $> 0,05$). Крім того, статистично вірогідна різниця також була виявлена в результаті гістологічних досліджень пухлинної тканини. В піддослідній групі рак молочної залози (аденокарциноми, цистоканциноми, папілярні і солідні раки) становив 62% (26 з 45, три пухлини не були досліджені в зв'язку із сильним розпаданням їх тканин), а в контрольній групі — тільки 35% (10 з 29).

За загальноприйнятим поглядом, функціональна маткова кровотеча частіше виникає на фоні дисфункції яєчника — наявності персистуючого фолікула і відсутності жовтого тіла, внаслідок чого відбувається інтенсивне розростання слизової оболонки матки, зруйнування і відторгнення її в супроводі кровотечі (А. А. Лебедєв [12] та ін.). Відповідно до цього і на підставі аналізу одержаних нами даних можна гадати, що

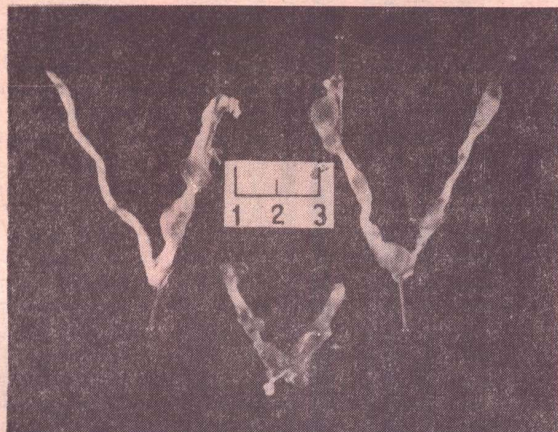


Рис. 1. Множинне вузлувате розширення матки у невротизованих щурів.

велику роль в патогенезі маткової кровотечі у піддослідних тварин відіграє саме дисфункція яєчника.

Цікаво також відзначити, що в літературі є дані багатьох дослідників, які виявили функціональну маткову кровотечу невrogenного походження у самок мавп (Л. В. Алексеева [1]), у хворих (А. В. Каминський і співавтори [7] та ін.). Не дивно, що на підставі клініко-експериментальних даних Є. І. Кватер [8] прийшов до висновку, що причини функціональної маткової кровотечі — персистенція фолікула, проліферація слизової оболонки матки і кістозні зміни яєчників — є наслідком порушення функцій вищих відділів центральної нервової системи, гіпоталамуса і мозкового придатка.

Усе викладене дало нам можливість висловити думку, що дисфункція яєчника, яка викликала у піддослідних тварин маткову кровотечу, очевидно, була зумовлена посиленням гонадотропної функції гіпофіза під впливом тривалого травмування вищих відділів нервової системи.

Наші міркування ґрунтуються також на даних Р. Є. Кавецького і Н. М. Туркевич про посилення гонадотропної функції гіпофіза під впли-

Таблиця 3

Розвиток рака і вузлуватого розширення матки у щурів в умовах невротизації

Групи	Кількість щурів	Вузлувате розширення матки	Рак матки
II — ДМБА	17	2	0
III — ДМБА + невротизація	16	11	2

вом тривалої невротизації і на морфологічних дослідженнях А. Арвея і Л. Балазі [22].

Підвищенням гонадотропної функції гіпофіза і пов'язаним з ним порушенням ендокринного балансу також можна пояснити ті статистично вірогідні відмінності в проценті виходу та якості індукованих ДМБА пухлин молочної залози у невротизованих і контрольних щурів.

З табл. 1 видно, що після кастрації індуковані ДМБА пухлини молочної залози не виникли в жодного невротизованого і контрольного щура. Це незаперечно свідчить про гормонозалежність даної пухлини, що узгоджується з даними Д. С. Хоувелл [23], тобто вказує на те, що гормони яєчника є одним з необхідних факторів виникнення індукованих ДМБА пухлин молочної залози щурів.

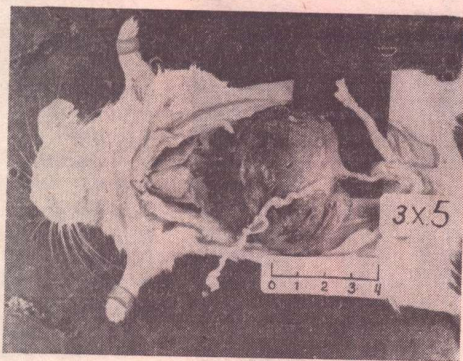


Рис. 2. Рак матки у невротизованих щурів.

В дальших дослідженнях нам вдалося з'ясувати, що серед гормонів яєчника та їх метаболітів саме естрогени є тим фактором, який зумовлює виникнення цих індукованих пухлин (неопубліковані дані). Без впливу естрогенів тільки на фоні посиленої гона-

дотропної функції гіпофіза, викликаній кастрацією і невротизацією, ДМБА не викликає розвитку пухлин молочної залози у щурів. Після введення ДМБА періодично на протязі кількох місяців були досліджені вагінальні мазки у кастрованих щурів IV і V груп, але жодного разу еструсу ми не спостерігали. Це свідчить про те, що канцерогену ДМБА типу вуглеводню не властивий естрогеноподібний вплив на епітелій слизової оболонки піхви кастрованих щурів. Ці результати суперечать даним деяких авторів, які, вводючи кастрованим мишам канцерогенні речовини типу вуглеводню, спостерігали у них еструс [24].

Висновки

1. Травмування центральної нервової системи прискорює ріст і розвиток індукованих ДМБА пухлин молочної залози у щурів.
2. У невротизованих тварин спостерігались явища дисфункції яєчників, які полягали в порушенні естрального циклу і маткових кровотечах.
3. Індуковані ДМБА пухлини молочної залози у щурів є гормонозалежними.
4. ДМБА не властивий естрогеноподібний вплив на епітелій слизової оболонки піхви кастрованих щурів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеева Л. В., Труды Всесоюзного съезда акушеров и гинекологов, М., 1961, стр. 152.
2. Водакова Э. И., Сердюкова О. А., Вопросы онкологии, 1, 3, 1955, с. 121.
3. Воскресенская А. К., Труды физиол. лаборатории им. И. П. Павлова, т. XIV, с. 166.
4. Генис Е. Д., Тезисы докл. научн. сессии по проблеме «Нервная система в опухолевом процессе», К., 1955, с. 33.

5. Кавецкий Р. Стема в опухолевом процессе.
6. Кавецкий Р. с. 275.
7. Каминский А. Клинико-физиол. наблюдений и небеременных женщин, Л.
8. Кватер Е. И., нектологии, М., 1956, с. 151.
9. Кожевникова
10. Крушинский
11. Шабад Л. М., Журн. в
12. Куршева А. Н
13. ин-та; Тезисы и авторефер.,
14. Лебедев А. А.
15. Маховко В. В. 1953, с. 23.
16. Мелихова Е. С.
17. Петрова М. К.
18. га в возникновении различ
19. Раушенбах М. тол., XIV, 3, 1952, с. 23.
20. Самунджан Е.
21. Туркевич Н. М.
22. Туркевич Н. М.
23. Туркевич Н. М.
24. ни в развитии рака молочной
25. Халецкая Ф. М.
26. Agvaу А. а. Ba
27. tical, XIV, 4, 1958, p. 317.
28. 23. Howell J. S., Br
29. 24. Pegg H. I., Pr

Влияние невротизации на индуцированные

Институт физиологии
Киевский

Изучался механизм
ванных 7,12-диметил-бен
железы у крыс. Крысам
суммарная доза составля
107 крыс разделены
29, III — ДМБА+невр
V — кастрация+ДМБА+
лась по несколько измен
У невротизированны
ли у 94% животных, а ра
ло опухолей на крысу
($P<0,05$), 35% ($P<0,05$
ванных крыс была обнару
ных, дисфункция яичнико
ного цикла и функциона
Ни у одной из крыс
никли.

5. Кавецкий Р. Е., Тезисы докл. научн. сессии по проблеме «Нервная система в опухолевом процессе», К., с. 5.
6. Кавецкий Р. Е. и Туркевич Н. М., Вопросы онкологии, 5, 3, 1959, с. 275.
7. Каминский А. В., Васильева Е. Т. и Задорожникова А. В., Клинико-физиол. наблюдения за функцией половой и мочевой систем у беременных и небеременных женщин, Л., 1, 1957, с. 140.
8. Кватер Е. И., Гормональная диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии, М., 1956, с. 151.
9. Кожевникова Е. П., Архив патологии, т. XV, 1, 1953, с. 22.
10. Крушинский Л. В., Молодкина Л. Н., Пригожина Е. Л., Шабад Л. М., Журн. высшей нервной деят., 4, 6, 1954, с. 877.
11. Куршева А. Н., XXI научн. сессия, посвящ. 45-летию Саратовск. мед. ин-та; Тезисы и авторефер., 1955, с. 173.
12. Лебедев А. А., Дисфункция маточного кровотечения, М., 1960.
13. Маховко В. В. и Сухачев Н. Г., Бюлл. exper. биол. и мед., 35, 5, 1953, с. 23.
14. Мелихова Е. Ф., Материалы по эволюционной физиологии, 1, 1956, с. 201.
15. Петрова М. К., О роли функционально ослабленной коры головного мозга в возникновении различных патологических процессов, М., 1946.
16. Раушенбах М. О., Жарова Е. М., Хохлова М. П., Архив патол., XIV, 3, 1952, с. 23.
17. Самунджан Е. М., Мед. журн. АН УРСР, 24, 3, 1954, с. 10.
18. Туркевич Н. М., Патол. физиология и exper. терапия, 3, 1957, с. 28.
19. Туркевич Н. М., Опухолевый процесс и нервная система, К., 1958, с. 19.
20. Туркевич Н. М., Роль нервной системы, гипофиза и соединительной ткани в развитии рака молочных желез, Автореф. дисс., К., 1960.
21. Халецкая Ф. М., Журн. высшей нервной деят., 4, 6, 1954, с. 869.
22. Arvay A. a. Balazsy L., Acta physiol. Academie Scientiarum Hungarica, XIV, 4, 1958, p. 317.
23. Howell J. S., Brit. J. Cancer, 14, 1960, p. 657.
24. Peggu H. I., Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 39, 2, 1938, p. 344.

Надійшла до редакції
25.V 1962 р.

Влияние невротизации на возникновение и развитие индуцированных опухолей молочной железы у крыс

Ло Синь-мао

Институт физиологии им. А. А. Богомольца Академии наук УССР;
Киевский институт усовершенствования врачей

Резюме

Изучался механизм влияния невротизации на развитие индуцированных 7,12-диметил-бенз (а) антраценом (ДМБА) опухолей молочной железы у крыс. Крысам вводили внутривенно ДМБА в виде суспензии; суммарная доза составляла 13 мг на животное.

107 крыс разделены на пять групп: I—интактная—22, II—ДМБА—29, III—ДМБА+невротизация—26, IV—кастрация+ДМБА—15, V—кастрация+ДМБА+невротизация—15. Невротизация осуществлялась по несколько измененной методике Е. Г. Кожевниковой.

У невротизированных крыс (III) опухоли молочной железы возникли у 94% животных, а рак молочной железы составлял 62%, среднее число опухолей на крысу—3,5, а у контрольных соответственно—65% ($P<0,05$), 35% ($P<0,05$) и 2,6 ($P>0,05$). Кроме того, у невротизированных крыс была обнаружена более резкая, чем у контрольных животных, дисфункция яичников, которая выражалась в нарушении эстрального цикла и функциональных маточных кровотечений.

Ни у одной из крыс IV и V групп опухоли молочной железы не возникли.

Наши опыты указывают на то, что невротизация усиливает канцерогенез опухоли молочной железы у крыс под влиянием ДМБА лишь при условии наличия гормонов яичников в организме.

Характер эндокринных изменений у невротизированных крыс дает основание высказать мысль об усилении у них гонадотропной функции гипофиза. Усиление гонадотропной функции гипофиза, как показали работы ряда авторов, способствует развитию опухоли молочной железы.

Effect of Neurotization on the Appearance and Development of Induced Mammary Tumours in Rats

Lo Sing-mao

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology of the Academy of Sciences of the Ukrainian SSR and the Kiev Post-Graduate Institute for Physicians

Summary

The author studied the effect of neurotization on the development of tumours of the mammary in rats induced by 7,12-dimethyl-benz (α) anthracene (DMBA). The rats were given intravenous injections of DMBA in the form of a suspension; the summary dose was 13 mg per animal.

107 rats were divided into five groups: I — intact — 22, II — DMBA — 29, III — DMBA + neurotization — 26, IV — castration + DMBA — 15, V — castration + DMBA + neurotization 15. Neurotization was carried out by E. G. Kozhevnikova's method slightly modified.

In the neurotized rats (III) mammary tumours appeared in 94 p. c. of the animals, and cancer of the mammary constituted 62 p. c., the average number of tumours per rat being 3.5. The figures for the controls were respectively 65 p. c. ($P < 0.05$), 35 p. c. ($P < 0.05$) and 2.6 ($P < 0.05$). In addition, the neurotized rats showed a more acute dysfunction of the ovaries which took the form of a disturbance of the estral cycle and functional uterine hemorrhages.

Mammary tumours did not appear in any of the group IV and V rats.

The experiments indicate that neurotization intensifies cancerogenesis of mammary tumour in rats under the influence of DMBA only under condition of the presence of ovary hormones in the organism.

The nature of the endocrinous changes in neurotized rats furnishes grounds for the idea that the gonadotropic function of the hypophysis is enhanced in these animals. Enhancement of the hypophysis function, as shown by the studies of a number of authors, promotes development of mammary tumours.

Вплив одноразової (БК-8), гетерогенної сироватки на білки

Лабораторія по вивченню ім. О. О.

Переливання сумісної кровозамінників широко застосовують при лікуванні багатьох захворювань і клінічних дослідженнях і клінічній практиці. Кровозамінники стимулюють захисні і компенсаторні процеси організму, проте білкова несумісність з кров'ю призводить до різкого порушення фізіологічного і лікувального ефекту кровозамінників — необхідності при переливанні. Концепція білків крові і тканин на переливання крові, діє 12, 17.

Останнім часом, поряд з застосуванням кровозамінників — виготовлених із сироватки крові реципієнта, вивчають вплив БК-8 апробований в деяких працях [10] в якості гідремію, яка винормалізує вплив на білки.

Нашою метою було вивчити вплив кровозамінника БК-8, гетерогенної сироватки великої рогатої худоби на концентрацію білків крові реципієнта при переливанні гетерогенної сироватки. Ми вивчали в динаміці сироватки (10 мл/кг), а також не викликають клінічно значущої реакції. Дослідження проводились до трансфузії, через 12, гетерогенну сироватку — 12, визначали за біуретовим методом [21]. На електрофорезі глобуліни. Ми визначали протібілі, прийнятої за 10