

сгустка в результате нарушения
 х механизмах антикоагулянтного
 с аналогичными данными, полу-
 х и в опытах *in vitro*.

On the State of Coagulative Systems of Blood

K. V. Mosketi

Hospital, Odessa

ru

s in coagulative and anticoagula-
 healthy people who received 1 mg
 s running).

ct of cobaltous chloride the blood
 nation is changed as a result of

ssible mechanisms of anticoagula-
 similar data obtained in an expe-

Вплив зруйнування деяких ділянок гіпоталамуса на протипухлинний імунітет

Ю. О. Уманський, К. А. Такайшвілі, А. В. Боровський

Лабораторія імунології Київського науково-дослідного інституту
 експериментальної та клінічної онкології

Раніше проведеними класичними працями А. М. Безредка [2] було показано, а пізніше підтверджено дослідженнями багатьох авторів [6, 8, 10, 12], що коли кроликам прищепити внутрішкірно наважку пухлинних клітин, то пухлина, яка з'являється, через деякий час розсмоктується, а тварини стають імунними до повторних щеплень тієї ж пухлини.

Проте механізм утворення цього імунітету на сьогодні ще не ясний.

Поряд з цим відомо, що протипухлинний захист організм здійснює як специфічними імунологічними механізмами, так і неспецифічними факторами, серед яких істотно роль відіграє гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система.

В зв'язку з цим в нашому інституті К. П. Балицьким, Ю. О. Уманським, О. Є. Придатко [1], А. В. Боровським [3] були проведені дослідження, присвячені з'ясуванню ролі кори надниркових залоз у формуванні цього виду імунітету. Згадані автори показали, що в процесі розвитку протипухлинного імунітету відбуваються циклічні зміни функціонального стану кори надниркових залоз, причому у кроликів з підвищеною функціональною активністю кори надниркових залоз відбувається прискорене утворення протипухлинного імунітету. Далі, цими авторами було показано, що введення кортизону призводить до зриву протипухлинного імунітету.

Однією з його причин є зниження функціональної активності кори надниркових залоз, яке розвивається після введення кортизону.

Слідом за цими дослідженнями природний інтерес викликало вивчення ролі гіпоталамуса як центральної регулюючої ланки гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, тим більше, що в літературі серед численних праць, присвячених функціональній характеристиці гіпоталамуса, знайшлися лише поодинокі дослідження, спрямовані на з'ясування його причетності до процесів імуногенезу, і ми не натрапили на роботи, присвячені з'ясуванню ролі гіпоталамуса в становленні і підтриманні протипухлинного імунітету.

Так, на думку ряду авторів [15, 16 та ін.], зруйнування ділянки заднього гіпоталамуса — сірого бугра і мамілярних тіл веде до пригнічення активності системи гіпофіз — кора надниркових залоз, тимчасом як електричне подразнення цієї ж ділянки веде до еозінопенії, лімфопенії, зниження вмісту аскорбінової кислоти в надниркових залозах, тобто викликає реакцію, характерну для посиленого виділення

адренокортикотропного гормону (АКТГ), а, як відомо, лімфоцитарна реакція відіграє велику роль у протипухлинному імунітеті [13]. Крім того, було також встановлено, що при електролітичному зруйнуванні ділянки медіальної еміненції АКТГ не виділяється під впливом як фізичних, так і психічних подразників.

В цьому зв'язку цікаві також висновки, до яких прийшли в результаті своїх досліджень на кроликах Є. А. Корнева і Л. М. Хай [10]. «Зруйнування гіпоталамуса в ділянці заднього гіпоталамічного поля приблизно в плані *P-4* (за атласом Соєра і співавторів), призводить до цілковитого пригнічення продукції комплементзв'язуючих антитіл і тривалої затримки антигену в крові» (Физиол. журнал СССР, 1963, 49, 1, 47).

В зв'язку з усім викладеним вище в цій роботі нами була зроблена спроба хоч би частково з'ясувати значення гіпоталамуса в підтриманні протипухлинного імунітету.

Методика досліджень

Кроликам-самкам породи шиншила вагою 2,2–2,5 кг внутрішкірно прищеплювали карциному Брауна — Пірс. 10%-ну суспензію пухлинних клітин вводили по 0,3 мл в симетричні місця на спині.

Після розсмоктування пухлин, що вирости в товщі шкіри, імунітет (несприйнятливості) кроликів перевіряли внутрішнім прищепленням пухлинної суспензії. Всі кролики залишалися живими, тимчасом як контрольні тварини гинели від пухлинної хвороби протягом трьох-чотирьох тижнів.

Через місяць після такого перевірного щеплення проводили двобічне зруйнування трьох ділянок гіпоталамуса з координатами: 1) в орально-каудальному напрямку $P=4,0$ мм, в дорсо-вентральному напрямку — 4,0 мм; 2) в орально-каудальному напрямку $P=3,0$ мм, дорсо-вентральному — 6,5 мм (мамілярні тіла); 3) в орально-каудальному напрямку $A=1,0$ мм, дорсо-вентральному напрямку — 6,5 мм (передня частина середнього підвищення). В латеральному напрямку всі електроди вводили на відстані 0,5 мм від середньосагітальної площини.

Розташування вказаних ділянок гіпоталамуса під час операції визначали за атласом Соєра, Еверетта і Гріна, до вказаних координат вносили поправки на різнопородність кроликів за методикою Р. М. Мещерського та І. М. Чернишевської [11].

Оперували хворих тварин на стереотаксичному приладі (тип MB 4101, угорського виробництва) через місяць після перевірного щеплення. Для цього в намічені до зруйнування структури гіпоталамуса під наркозом (0,04 г нембуталу на 1 кг ваги кролика — внутрішньо) вводили сталеві електроди діаметром 0,44 мм з вільним від електроізолюючого лаку кінцем довжиною 0,7 мм.

Потім перелічені вище ділянки гіпоталамуса піддавали симетричному двобічному електролітичному монополярному зруйнуванню анодом постійного струму силою в 5 мА протягом 30 сек. Катод у вигляді ін'єкційної голки вводили під шкіру живота кролика.

Для з'ясування впливу зруйнування гіпоталамуса на протипухлинний імунітет в період між 10 і 15 днями після операції кроликам внутрішньо прищеплювали пухлинну хворобу не розвинулась, що свідчить про збереження у цих кроликів несприйнятливості до пухлинного росту.

Для визначення осередку зруйнування головного мозку вбитих тварин піддавали гістологічному вивченню з пофарбуванням гематоксилін-еозинним або тіоніном.

Результати досліджень та їх обговорення

Ділянка заднього гіпоталамуса в плані *P-4* була зруйнована у 14 кроликів, але у жодної тварини після контрольного щеплення пухлинна хвороба не розвинулась, що свідчить про збереження у цих кроликів несприйнятливості до пухлинного росту.

Ділянку мамілярних ядер зруйнували у 38 кроликів, але тільки у 15 тварин після контрольного щеплення розвинувся пухлинний процес. Були виявлені множинні пухлинні вузли в печінці, нирках, селезінці.

Гістологічний контроль імунітету стався тільки в тварин, у яких вивчали саме ділянки мамілярних ядер. Виявилось неточним і неоправданим.

В результаті зруйнування середнього підвищення у зруйнованих протипухлинний імунітет міліарними пухлинами.

Вимірювані окуляр-мікрометром еліпси, велика вісь яких вилінула обриси, очевидно і

Як видно з наведених ядер і передньої частини його ділянок приводить до розвинувся після розсмоктування Брауна — Пірс.

На другому етапі роботи зруйнування протипухлинного імунітету гіпоталамуса. З цієї метою стан кори надниркових залоз і після контрольного щеплення.

Після контрольного щеплення в печінці, нирках і селезінці зруйнування протипухлинний імунітет.

Про функціональний стан цього хроматографічного фракцій і загальної кількості цих гормонів проводили фракції С. П. Зелінського фракцій.

Слід відзначити, що з увагу на фракції *B* тому, кортикального походження, найбільший інтерес. Цей висновок [3], який показав дин надниркових залоз у кроликів внутрішкірно прищепленої пухлинної хвороби.

Підвищений вміст 17-кетостероїдів у сечі кроликів, у яких так само імунітету, слід, очевидно, операцію. Кролики, у яких імунітету, такою реакцією.

Низький вміст кетостероїдів у сечі після операції, очевидно, цього щеплення доцільно 10-й день).

У тих тварин, у яких кетостероїдів у сечі після операції, очевидно, нижчому рівні тварин. У тих же тварин, у яких кетостероїдів у сечі після операції, очевидно, нижчому рівні тварин.

Щоб пояснити механізм дії ділянок мамілярних ядер на імунітет, необхідно вивчити механізм дії ділянок мамілярних ядер на імунітет.

а, як відомо, лімфоцитарна реакція до імунітету [13]. Крім електролітичного зруйнування ділянки під впливом як фі-

зи, до яких прийшли в ре- А. Корнева і Л. М. Хай [10]: діяння гіпоталамічного поля (а і співавторів), призводить до імплементації зв'язуючих антитіл. Ризик. журнал СССР, 1963.

цій роботі нами була зроб- начення гіпоталамуса в під-

сень

—2,5 кг внутрішкірно прищеплюва- хлини клітин вводили по 0,3 мл

товші шкіри, імунітет (неспри- прищепленням пухлинної суспензії, ролні тварини гинули від пухлин- ня проводили двобічне зруйнуван- в орально-каудальному напрямку мм; 2) в орально-каудальному на- мамілярні тіла); 3) в орально-кау- напрямку — 6,5 мм (передня час- напрямку всі електроди вводили на

під час операції визначали за ат- однат вносили поправки на різно- кого та І. М. Чернишевської [11]. у приладі (тип МВ 4101, угорсько- щеплення. Для цього в намічені до (0,04 г нембуталу на 1 кг ваги діаметром 0,44 мм з вільним від

піддавали симетричному двобічному юдом постійного струму силою в 6 голки вводили під шкіру живота

муса на протипухлинний імунітет в м внутрішкірно прищеплювали пух- щеплення тварин вбивали і вивча-

ий мозок вбитих тварин піддавали вилін-созинном або тіоніном.

х обговорення

пані Р-4 була зруйнована у контрольного щеплення пух- чить про збереження у цих росту.

и у 38 кроликів, але тільки я розвинувся пухлинний про- вузли в печінці, нирках, се-

Гістологічний контроль показав, що зрив протипухлинного імунітету стався тільки в тих випадках, коли вдалося масовано зруйнувати саме ділянки мамілярних тіл. У решти кроликів зруйнування виявилось неточним і неповним.

В результаті зруйнування у восьми кроликів передньої частини середнього підвищення у двох тварин, які вижили після операції, був зірваний протипухлинний імунітет — на розтині було виявлено ураження міліарними пухлинними вузлами печінки і нирок.

Вимірювані окуляр-мікрометром осередки коагуляції мали форму еліпсів, велика вісь яких досягала 1,5 мм. Еліпси часто мали неправильні обриси, очевидно в зв'язку з наявністю поляризації.

Як видно з наведених даних, зруйнування в ділянці мамілярних ядер і передньої частини середнього підвищення та деяких інших його ділянок приводить до зриву протипухлинного імунітету, який розвинувся після розсмоктування внутрішкірно прищепленої карциноми Брауна — Пірса.

На другому етапі роботи була зроблена спроба вивчити механізм зриву протипухлинного імунітету при зруйнуванні деяких ділянок гіпоталамуса. З цією метою у шести кроликів вивчали функціональний стан кори надниркових залоз до операції (вихідний фон), після операції і після контрольного щеплення.

Після контрольного щеплення у трьох з них розвинулись пухлинні вузли в печінці, нирках і селезінці, а у трьох тварин операція не привела до зриву протипухлинного імунітету і розвитку пухлинного процесу.

Про функціональний стан кори надниркових залоз судили з фракційного хроматографічного визначення вмісту в добовій сечі кроликів фракцій і загальної кількості нейтральних 17-кетостероїдів. Визначення цих гормонів проводили за методикою Норинберзького в модифікації С. П. Зелінського [7], яка дає можливість одержувати сім фракцій.

Слід відзначити, що з усіх семи одержаних фракцій ми фіксуємо увагу на фракції В тому, що вона включає в себе стероїди справді кортикального походження і завдяки цьому становить для нас найбільший інтерес. Цей висновок ми запозичили з праці А. В. Боровського [3], який показав динаміку змін функціональної активності кори надниркових залоз у кроликів у процесі розвитку і розсмоктування внутрішкірно прищепленої карциноми Брауна — Пірса.

Підвищений вміст 17-кетостероїдів у перші дні після операції в сечі кроликів, у яких також не було виявлено зриву протипухлинного імунітету, слід, очевидно, розглядати як звичайну стрес-реакцію на операцію. Кролики, у яких пізніше був виявлений зрив протипухлинного імунітету, такою реакцією не відповіли.

Низький вміст кетостероїдів в середині періоду між операцією і контрольним щепленням може служити вказівкою на те, що строк цього щеплення доцільно перенести на більш ранній період (на 8—10-й день).

У тих тварин, у яких стався зрив протипухлинного імунітету, вміст кетостероїдів у сечі після контрольного щеплення залишається на низькому рівні — нижчому, ніж звичайний рівень їх вмісту у інтактних тварин. У тих же тварин, у яких зрив протипухлинного імунітету не розвинувся, вміст кетостероїдів підвищується значно вище їх звичайного рівня.

Щоб пояснити механізм збільшення виділення 17-кетостероїдів у період між 10—15 днями після операції, потрібні додаткові дослідження.

Отже, можна припустити, що зниження функціонального стану кори надниркових залоз після зруйнування мамілярних ядер є, можливо, однією з причин зниження протипухлинного імунітету.

Висновки

1. Зруйнування ділянки мамілярних ядер і передньої частини середнього підвищення гіпоталамуса призводить до зриву протипухлинного імунітету у кроликів, що розвинувся після розсмоктування внутрішньокрію прищепленої карциноми Брауна—Пірса.
2. Зруйнування ділянки заднього гіпоталамуса в плані Р-4 не приводить до зриву протипухлинного імунітету, який розвинувся після розсмоктування внутрішньокрію прищепленої карциноми Брауна—Пірса.

Література

1. Балицкий К. П., Уманский Ю. А., Придатко О. Е.—Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1964, 4, 82.
2. Безредка А. М.—Советская медицина, 1937, 2, 3.
3. Боровский А. В.—В кн.: Эндокринопатии и лечение их гормонами. Труды Украин-та експер. эндокринологии, 1963, 20, 2, 180.
4. Боровский А. В.—Вопросы онкологии, 1965, 6, 63.
5. Боровский А. В., Такайшвили К. А.—В кн.: Физиол. и патол. эндокрин. системы. Материалы I съезда эндокрин. УССР, Харьков, 1965, 72.
6. Бриккер Ф. М., Брейте А. А., Тимофеева Л. И.—Клиническая медицина, 1939, 17, 8, 16.
7. Зелінський С. П.—Фізіол. журн. АН УРСР, 1962, 4, 57.
8. Ковтунович Г. П.—Врачебное дело, 1948, 2, 105.
9. Корнева Е. А., Хай Л. М.—Физиол. журнал СССР им. И. М. Сеченова, 1963, 49, 1, 42.
10. Кричевский А. М., Синельников З. И.—Врачебное дело, 1945, 9—10, 406.
11. Мещерский Р. М., Чернышевский А. И.—Труды Ин-та высшей нервной деят. АН СССР, серия физиол., 1960, 5, 257.
12. Мольков Ю. Н.—Вопросы онкологии, 1955, 1, 4, 48.
13. Свет-Молдавский Г. Я.—Симпозиум по иммунологии. Тезисы докладов, Киев, 1967.
14. De Groot J., Harris G. W.—J. Physiol. (Lond.), 1950, 111, 335.
15. Hume D. M.—Ann. Surg., 1953, 138, 548.
16. Porter R. W.—Amer. J. Physiol., 1953, 172, 515.

Надійшла до редакції
15.V 1967 р.

Влияние разрушения некоторых участков гипоталамуса на противоопухолевый иммунитет

Ю. А. Уманский, К. А. Такайшвили, А. В. Боровский

Лаборатория иммунологии Киевского научно-исследовательского института экспериментальной и клинической онкологии

Резюме

Целью настоящей работы являлось изучение роли гипоталамуса в поддержании противоопухолевого иммунитета. Противоопухолевый иммунитет был получен у кроликов после рассасывания внутрикожно привитой карциномы Брауна—Пирса. Разрушение гипоталамуса производилось электролитическим способом в областях мамиллярных

ядер и срединного возвышения гипоталамуса произошел срыв иммунитета, который выражался в прививки карциномы Брауна—Пирса, приводящих к нарушению протипухлинного изменения функционального состояния гипоталамуса. А когда наблюдалось понижение функций, параллельно отмечался тех же случаях, когда угнетение не наблюдалось, не наблюдалось иммунитета.

Таким образом, разрушение ядер и передней части гипоталамуса приводит к изменению полученного иммунитета, что выражается в его срыве, одной из причин угнетения чечников.

Effect of Disturbance of Hypothalamus on Antitumor Immunity

Yu. A. Umanskiy

Laboratory of Immunology of Experimental and Clinical Oncology Institute

A role was studied of immunity. The antitumor resolution of intracutaneous immunity was obtained in rabbits after hypothalamus disturbance in the areas of mammillary nuclei and in the front part of the hypothalamus. The disturbance of hypothalamus led to a failure of the Brown—Pearce carcinoma, which was expressed in the failure of antitumor immunity. When a decrease in the functional state of hypothalamus was noted simultaneously, the antitumor immunity was not observed.

Thus, the disturbance of hypothalamus leads to a change of the obtained antitumor immunity, which is expressed in its failure, one of the causes of which is the disturbance of hypothalamus.

понижения функционального состояния гипоталамуса, приводящего к срыву противотуморозного иммунитета.

ки

понижения функционального состояния гипоталамуса, приводящего к срыву противотуморозного иммунитета.

понижения функционального состояния гипоталамуса, приводящего к срыву противотуморозного иммунитета.

ура

Придаток О. Е.— Проблемы эндокринологии и лечение их гормонами. Труды Укр.

337, 2, 3.

1965, 6, 63.

А.— В кн.: Физиол. и патол. эндокрин.

Р. Харьков, 1965, 72.

Офеева Л. И.— Клиническая медицина.

СР. 1962, 4, 57.

8, 2, 105.

Журнал СССР им. И. М. Сеченова, 1963,

3. И.— Врачебное дело, 1945, 9—10.

А. И.— Труды Ин-та высшей нерв.

1, 4, 48.

Иммунологии. Тезисы докладов, Ки-

(Lond.), 1950, 111, 335.

15.

Надійшла до редакції

15.V 1967 р.

участков гипоталамуса и иммунитет

Ткаченко, А. В. Боровский

научно-исследовательского института
онкологии

изучение роли гипоталамуса в поддержании иммунитета. Противотуморозный иммунитет. Противотуморозный иммунитет. Противотуморозный иммунитет.

ядер и срединного возвышения. У части животных после разрушения гипоталамуса произошел срыв полученного противотуморозного иммунитета, который выражался в появлении опухолей после проверочной прививки карциномы Брауна — Пирса. Для установления причин, приводящих к нарушению противотуморозного иммунитета, было изучено изменение функционального состояния коры надпочечников после разрушения гипоталамуса. А когда после разрушения гипоталамуса наблюдалось понижение функционального состояния коры надпочечников, параллельно отмечался срыв противотуморозного иммунитета; в тех же случаях, когда угнетение функции коры надпочечников не отмечалось, не наблюдалось и срыва полученного противотуморозного иммунитета.

Таким образом, разрушение гипоталамуса в области мамиллярных ядер и передней части срединного возвышения может привести к изменению полученного противотуморозного иммунитета. Оно выражается в его срыве, одной из причин которого является следующее за разрушением угнетение функционального состояния коры надпочечников.

Effect of Disturbances in Some Hypothalamus Areas on Antitumor Immunity

Yu. A. Umansky, K. A. Takaishvili, A. V. Borovsky

Laboratory of Immunology, the Kiev Research Institute
of Experimental and Clinical Oncology

Summary

A role was studied of hypothalamus in maintaining antitumor immunity. The antitumor immunity was obtained in rabbits after resolution of intracutaneously inoculated the Brown—Pearce carcinoma. The disturbance of hypothalamus was carried out by the electrolytic method in the areas of mammillar nuclei and medial elevation. In some animals after hypothalamus disturbance the obtained antitumor immunity failed which was expressed in appearing tumours after a test inoculation of the Brown—Pearce carcinoma. To find out the reasons leading to the failure of antitumor immunity, the change was studied in the functional state of suprarenal cortex after disturbance. In the cases, when after hypothalamus disturbance a decrease was observed in the functional state of suprarenal cortex, the failure of antitumor immunity was noted simultaneously. But in the cases, when the inhibition of the suprarenal cortex function was not noted, the failure of the obtained antitumor immunity was not observed as well.

Thus, the disturbance of hypothalamus in the area of mammillar nuclei and in the front part of the medial elevation can result in the change of the obtained antitumor immunity. It is manifested in its failure, a cause of which is the inhibition of the functional state of the suprarenal cortex following the disturbance.