

ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИНАХ ТА ДЕЯКИХ ВПЛИВАХ НА НИХ

К. П. Балицький, І. Г. Векслер, В. Ф. Цапенко, А. П. Капшук

Лабораторія патогенезу пухлин Київського інституту експериментальної та клінічної онкології

В літературі є ряд праць, що свідчать про роль центральної нервової системи в опірності організму розвитку злоякісних новоутворень [2, 13, 15]. Значно менше висвітлене питання про зміни функціонального стану вищих відділів центральної нервової системи під дією пухлинного процесу [7, 8, 10, 14].

Водночас, нервова система, являючись основним механізмом зв'язку організму з навколишнім середовищем, пусковим механізмом компенсаторних і захисних реакцій його, не може не ушкоджуватись під впливом злоякісного процесу. Вивчення цього питання з допомогою сучасних методів становить значний інтерес, оскільки воно сприятиме більш поглибленому розкриттю механізму розвитку пухлинного процесу, періоду його прогресивного росту, процесу метастазування і розсмоктування пухлин. Останнім часом значна увага приділяється дії на злоякісні пухлини різних антибластомних препаратів. Однак більшість із них ослаблюють захисні реакції і негативно впливають на опірність організму росту та метастазування [18, 19].

Виходячи з цього, ми вивчали зміни біопотенціалів кори головного мозку при прогресивному рості злоякісних пухлин, а також при дії на них алкілюючими препаратами (бензотеф, циклофосфан) в умовах зміненого функціонального стану вищих відділів центральної нервової системи (барбаміл) та при застосуванні полісахаридів (зимозан), що являються сильними стимуляторами неспецифічної реактивності організму [3, 4, 5]. Ми вивчали також аферентну імпульсацію деяких периферичних нервів, що іннервують область пухлинного процесу.

Реєстрацію біопотенціалів кори головного мозку проводили на 15-канальному електроенцефалографі «Альвар» біполярним способом за видозміненим нами методом [16, 17] з областей зорового та шкірно-кінестетичного аналізаторів [1]. З функціональних навантажень були застосовані світлові подразнення [6, 12]. Досліди проведені на 98 кроликах породи шиншила вагою від 2,0 до 2,5 кг. Трансплантували карциному Брауна—Пірс шляхом інтратестикулярного (І група), підшкірного (ІІ група) і внутрім'язового (ІІІ—VІІ групи) введення 1 мл 20%-ної суспензії пухлинних клітин. Бензотеф вводили внутрієнно в разовій дозі 8 мг/кг ваги з шостого дня після щеплення шість-вісім разів. Барбаміл вводили в дозі 40 мг/кг ваги внутрієнно в ті самі строки, за 15 хв до введення антибластомного препарату. Зимозан вводили в дозі 20 мг/кг ваги внутрім'язово через п'ять днів після щеплення пухлини одноразово. За методом Лея [11] чотириразово в сумарній дозі 140 мг/кг ваги вводили циклофосфан. Контролем ІV і V груп служили тварини VI і VII груп, яким вводили тільки антибластомні препарати. Кроликів V і VII груп вмертвляли на 40-й день після щеплення.

Реєстрацію аферентної імпульсації проводили в умовах хронічного досліду з допомогою електродної капсули [9]. Досліди проведені на 60 тваринах. Досліджували аферентну імпульсацію *nervus tibialis* і *nervus peroneus* кроликів при прогресивному

сивному рості і розсмоктуванні карциноми Брауна—Пірс, прищепленої в м'язи голки, а також аферентної імпульсації *nervus splanchnicus major* при необоротному розвитку пухлини, прищепленої внутрішньо.

Результати проведених дослідів показують, що на ЕЕГ здорових кроликів відзначається основний ритм з частотою 7—9 кол/сек і амплітудою до 50 мкв. У кроликів з інтратестикулярно прищепленою карциною Брауна—Пірс, яка характеризується прогресуючим розвитком, вже на другий-третій день після щеплення настає збільшення амплітуди і частоти основного ритму ЕЕГ. Амплітуда досягає при

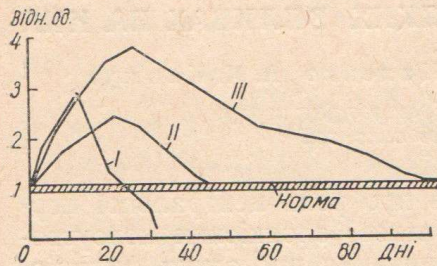
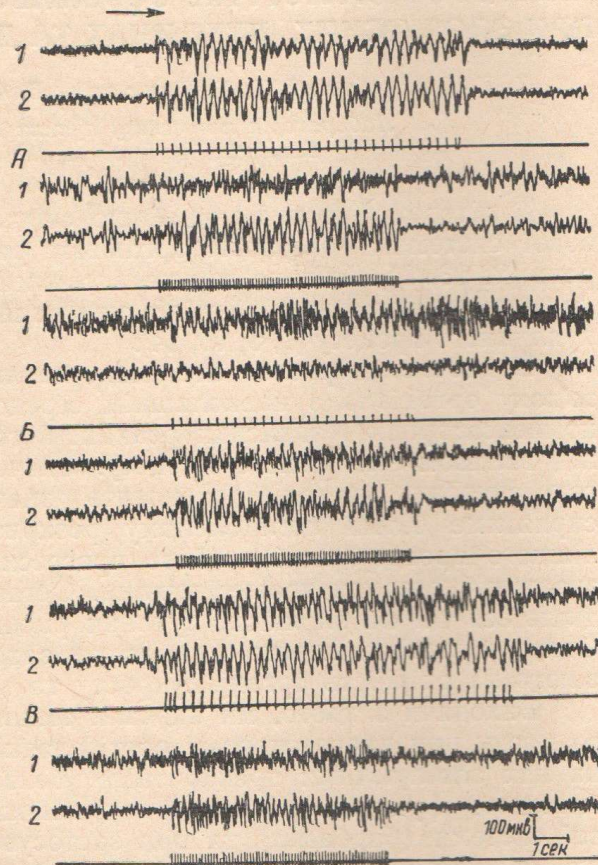


Рис. 1. Зміни амплітуди основного ритму ЕЕГ (у відносних одиницях) у кроликів з інтратестикулярним (I), підшкірним (II) і внутрішньом'язовим (III) щепленням.

Рис. 2. Зміни реакції засвоєння ритму світлових подразнень у кроликів при прогресивному рості і розсмоктуванні внутрішньом'язово прищепленої карциноми Брауна—Пірс.

1 — світлові подразнення 4 кол/сек, 2 — 12 кол/сек; А — до прищеплення пухлини; Б — у період прогресивного росту і розсмоктування; В — після повного розсмоктування.



цьому $92,5 \pm 4,0$ мкв, а частота основного ритму $8,1 \pm 0,6$ кол/сек. Збільшення основних показників ЕЕГ досягає максимуму на 10—12-й день після щеплення. Амплітуда збільшується до $145,0 \pm 8,2$ мкв, а частота ритму до $10,8 \pm 0,9$ кол/сек (рис. 1, I). У цей час пухлини в яєчках досягають розміру горошини, тестикули напружені. З 10—12-го дня основні показники ЕЕГ починають знижуватись і на 20—22-й день не перевищують $66,2 \pm 4,2$ мкв з частотою $9,2 \pm 0,7$ кол/сек. Тестикули при цьому різко збільшені, прощупуються тверді пухлини. Після 20—22-го дня амплітуда і частота біопотенціалів починає різко зменшуватись, в останні дні життя тварин (30—33 день) не досягає 20—30 мкв. На 30—33-й день після щеплення тестикули у кроликів різко збільшені, дуже тверді, відзначається гіперемія кон'юнктиви, в черевній порожнині прощупуються метастази злоякісних пухлин. Вага кроликів різко зменшується.

У кроликів II групи при розвитку підшкірно прищепленої карциноми Брауна—Пірс відбувається поступове збільшення амплітуди і

часто
ампл
ритм
цей
змен
ність
ні. В
пухли
трич
не
 $\pm 0,3$
груп
прищ
карц
пока
ньом
 $\pm 1,5$
му 7
дня
мозк
день
12,0-
у це
ступ
мозк
80,0-
заці
внут
тіль
смол
ціон
розв
ення
опти
ритм
знач
тува
тіль
них

шен
ля п
стот
ня з
і на
част
лені
25-
пост
не
 $\pm 0,0$
дося
амп.
При
їх в

частоти основного ритму ЕЕГ. Так, на 18—21-й день після щеплення амплітуда досягає в середньому $118,8 \pm 3,7$ мкв з частотою основного ритму $7,6 \pm 0,5$ кол/сек. Підшкірно прищеплені пухлини досягають у цей час максимальних розмірів ($27,5 \pm 1,3$ мм в діаметрі) і починають зменшуватись. З 18—21-го дня до 28—30-го дня біоелектрична активність кори головного мозку кроликів зберігається на підвищеному рівні. В наступні дні після щеплення (32—37-й день), коли підшкірні пухлини значно зменшуються ($11,5 \pm 0,5$ мм), знижується і біоелектрична активність кори головного мозку. На ЕЕГ амплітуда в цей час не перевищує $74,0 \pm 2,9$ мкв з частотою основного ритму $7,1 \pm 0,3$ кол/сек. Нормалізація біоелектричної активності у кроликів цієї групи настає на 42—45-й день після щеплення, тобто коли підшкірно прищеплені пухлини повністю розсмоктуються (рис. 1, II).

У кроликів III групи при розвитку внутрім'язово прищепленої карциноми Брауна — Пірс також відбувається збільшення основних показників ЕЕГ. На 26—30-й день після щеплення амплітуда в середньому досягає $196,2 \pm 11,6$ мкв з частотою основного ритму $16,4 \pm 1,5$ кол/сек. Внутрім'язові пухлини досягають при цьому в середньому $72,2 \pm 4,0$ г. У період початку розсмоктування пухлин з 26—30-го дня до 57—65-го дня амплітуда і частота біопотенціалів кори головного мозку, знижуючись, зберігається на підвищеному рівні. Так, на 40—42-й день після щеплення амплітуда не перевищує $152,7 \pm 11,9$ мкв з частотою $12,0 \pm 1,2$ кол/сек основного ритму ЕЕГ. Вага внутрім'язових пухлин у цей час досягає в середньому $106,7 \pm 19,6$ г. Після 57—65-го дня настає поступове зниження біоелектричної активності кори головного мозку і на 85—90-й день після щеплення амплітуда не перевищує $80,0 \pm 7,0$ мкв з частотою основного ритму $7,8 \pm 0,4$ кол/сек. Нормалізація біоелектричної активності кори головного мозку у кроликів з внутрім'язово прищепленою карциномою Брауна — Пірс відбувається тільки на 95—102-й день після щеплення, тобто після повного розсмоктування прищеплених пухлин (рис. 1, III). Застосування функціональних навантажень показало, що у кроликів при прогресивному розвитку та розсмоктуванні карциноми Брауна — Пірс реакція засвоєння ритму змінювалась. На ЕЕГ при цьому відзначалось зміщення оптимуму засвоєння в бік високих частот (переважно засвоюються ритми в діапазоні $14,24$ кол/сек). Зміна реакції засвоєння ритму відзначається на протязі всього періоду прогресивного росту і розсмоктування пухлин. Відновлення реакції засвоєння ритму відбувається тільки у тварин II і III груп після повного розсмоктування прищеплених пухлин (рис. 2).

У кроликів IV групи, яким вводили барбаміл і бензотэф, збільшення основних показників ЕЕГ настає з шостого — восьмого дня після щеплення, і на 10—12-й день амплітуда досягає $87,9 \pm 5,8$ мкв, а частота основного ритму $8,0 \pm 0,2$ кол/сек. В наступні дні після щеплення збільшення основних показників біоелектричної активності триває, і на 25—26-й день амплітуда досягає в середньому $167,7 \pm 7,9$ мкв, а частота основного ритму — $13,2 \pm 0,8$ кол/сек. Внутрім'язово прищеплені пухлини в цей період досягають у середньому $60,6 \pm 1,8$ г. Після 25—26-го дня біоелектрична активність кори головного мозку починає поступово знижуватись і на 42-й день після щеплення амплітуда хвиль не перевищує $110,0 \pm 7,6$ мкв, а частота основного ритму $10,2 \pm 0,6$ кол/сек. На цей час прищеплені пухлини у тварин цієї групи досягають у середньому $170,0 \pm 3,5$ г. На 57—65-й день після щеплення амплітуда не перевищує $74,4 \pm 2,9$ мкв, а частота — $7,6 \pm 0,4$ кол/сек. Прищеплені пухлини в цей період значно зменшуються, і середня вага їх не перевищує $32,0 \pm 4,7$ г. Нормалізація ЕЕГ відбувається на 82—

85-й день після щеплення. Розсмоктування прищеплених пухлин у кроликів цієї групи настає також у цей строк (рис. 3). Таким чином, можна відзначити, що застосування речовин, які гальмують функціональну активність вищих відділів нервової системи, викликало істотне ослаблення терапевтичного ефекту бензотефа. При цьому, основні показники ЕЕГ у піддослідних тварин нормалізуються пізніше, ніж у контрольних кроликів з карциномою Брауна — Пірс, що одержували тільки бензотеф.

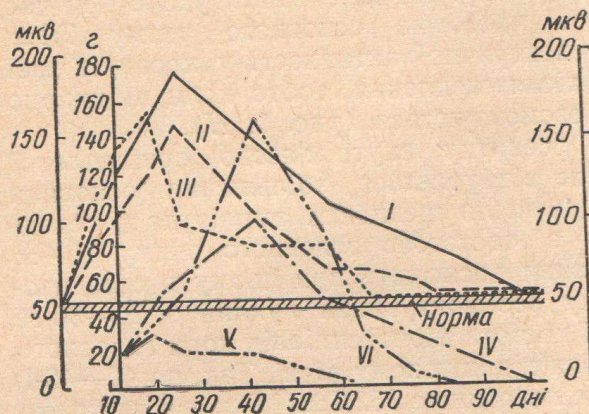


Рис. 3. Зміни амплітуди основного ритму ЕЕГ (в мкВ) і росту пухлини (в г) у кроликів з внутрішньозово прищепленою карциномою Брауна—Пірс, яким не вводили препаратів (I, IV), які одержували бензотеф (II, V), барбаміл і бензотеф (III, VI).

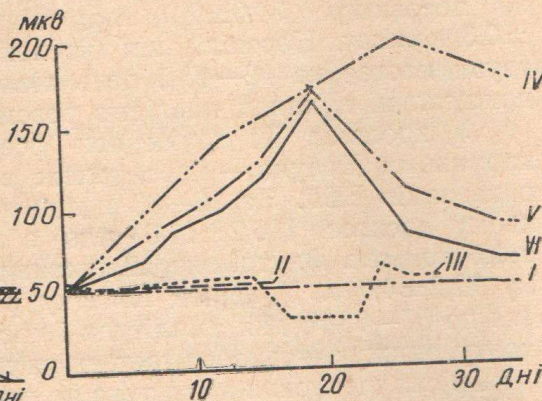


Рис. 4. Зміни амплітуди основного ритму ЕЕГ (в мкВ) у інтактних кроликів (I), кроликів, яким вводили зимозан (II) і циклофосфан (III); кроликів з внутрішньозово прищепленою карциномою Брауна—Пірс (IV), яким вводили циклофосфан (V), зимозан і циклофосфан (VI).

У кроликів V групи, яким вводили зимозан і циклофосфан, збільшення основних показників електроенцефалограми відбувається з шостого — восьмого дня після щеплення. Це збільшення біоелектричної активності триває до 19—20-го дня після щеплення. Амплітуда досягає при цьому $151,2 \pm 5,7$ мкВ з частотою $12,4 \pm 0,7$ кол/сек основного ритму ЕЕГ. З 19—20-го дня після щеплення біоелектрична активність ритму ЕЕГ починає знижуватись і на 40-й день після щеплення амплітуда не перевищує $62,5 \pm 6,2$ мкВ з частотою основного ритму $6,4 \pm 0,3$ кол/сек. Нормалізація біоелектричної активності у кроликів з внутрішньозово прищепленою карциномою Брауна—Пірс, що одержували зимозан і циклофосфан, не настає. Але необхідно відзначити, що в даній групі тварин основні показники ЕЕГ більш низькі і менше відрізняються від вихідної, фонові біоелектричної активності, ніж у кроликів, що одержували тільки циклофосфан (рис. 4). Одночасно вага пухлин у кроликів V групи була також значно менша і дорівнювала в середньому $41,1 \pm 7,0$ г проти $71,5 \pm 29,3$ г у контролі. Процент гальмування пухлин у кроликів, яким вводили зимозан і циклофосфан, становив 61,4 проти 32,9 у тварин, яким вводили тільки циклофосфан. Слід вважати, що більш низькі показники ЕЕГ у тварин V групи пов'язані, можливо, з дією полісахариду зимозану як препарату, що зменшує токсичність і підсилює основну дію циклофосфану.

Дослідження аферентної імпульсації в периферичних нервах при розвитку пухлинного процесу дозволяє об'єктивно судити про зміну інформаційного потоку, що надходить по відповідних нервах з областей розвитку пухлин в центральну нервову систему. При цьому було

встан
tibialі
чись
частот
пульс
від 78
splanc
до 25

П
чатку
щепле
мимо
Весь
вання
100
рентн
tibialі
казал
обох
лини
до 3
щепл
При
ріод
малъ
дні,
пухли
у вк
щепл
стері
внутр
линн
мета
перш
імпу
гаюч
стоті
ниж
20—
п. sp

проц
відді
бути
ку і
при
хара
ції,
сист
взає

1. А
2. Б
т

встановлено, що у здорових тварин аферентна імпульсація *pervus tibialis* характеризується імпульсами, середня частота яких, залишаючись відносно стабільною для кожного кролика, перебуває в діапазоні частоти від 48 до 81 кол/сек з амплітудою до 20 мкв. Аферентна імпульсація *pervus raegoneus* відповідно перебуває в діапазоні частоти від 78 до 130 кол/сек з амплітудою до 25 мкв, а імпульсація *pervus splanchnicus* в діапазоні частоти від 24 до 62 кол/сек з амплітудою до 25 мкв.

При щепленні карциноми Брауна—Пірс у м'язи гомілки спочатку відзначався активний ріст пухлини, потім він припинявся і прищеплена пухлина поступово мимовільно розсмоктувалася. Весь цикл росту і розсмоктування пухлини тривав від 80 до 100 днів. Дослідження аферентної імпульсації в *pervus tibialis* і *pervus raegoneus* показало, що частота імпульсації обох нервів в міру росту пухлини поступово знижувалась і до 30—40-го дня після прищеплення була мінімальною. Прищеплені пухлини в цей період досягали свого максимального розміру. В наступні дні, в міру розсмоктування пухлин, частота біопотенціалів

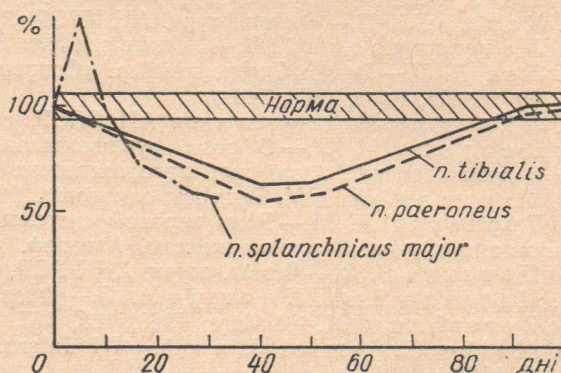


Рис. 5. Зміни частот аферентної імпульсації (в %) у нервах при розвитку карциноми Брауна—Пірс.

у вказаних нервах поступово збільшувалась і до 80—90-го дня після щеплення мало відрізнялась від вихідної (рис. 5). Інша картина спостерігалась у зміні аферентної імпульсації *n. splanchnicus major* при внутрішньому щепленні карциноми Брауна—Пірс шляхом введення пухлинних клітин у вену вуха. В цьому випадку настає швидке ураження метастазами органів черевної порожнини, особливо печінки і нирок. В перші дні після внутрішнього щеплення пухлини частота аферентної імпульсації *n. splanchnicus major* перевищувала вихідний рівень, досягаючи максимуму на п'ятий день. Потім наставало швидке зниження частоти імпульсації, і з 10—12-го дня після щеплення вона виявлялась нижче вихідного рівня. В момент загибелі кролика, що настає через 20—30 днів після щеплення пухлини, частота аферентної імпульсації *n. splanchnicus major* була значно нижче вихідного рівня (рис. 5).

Проведені дослідження показують, що характер і стадія пухлинного процесу спричиняють істотний вплив на функціональний стан різних відділів нервової системи. Динаміка змін електроенцефалограми може бути чутливим показником функціонального стану кори головного мозку і в істотній мірі відображати зміни, що відбуваються в організмі при розвитку пухлинного процесу. Розвиток пухлини позначається на характері аферентної імпульсації. Значна зміна в характері інформації, що передається по досліджуваних нервах в центральну нервову систему, свідчить про наявність закономірних нервово-рефлекторних взаємовідношень між пухлиною та організмом.

Література

1. Апостол Г., Воронин Л. Г.— Журн. высш. нервн. деят., 1963, 13, 4, 699.
2. Балицкий К. П.— Роль центр. нервн. сист. в реактивности организма и сопротивляемости развитию злокачественных опухолей, Автореф. дисс. докт., М., 1964.

3. Балицкий К. П., Векслер И. Г.— В сб.: Матер. конфер. «Диагностика и лечение злокачественных новообразований», К., 1968, 218.
4. Балицкий К. П., Струк В. И.— Журн. exper. и клин. мед. АН АрмССР, 1968, 2, 3.
5. Басс-Шадхан Х. Ф.— В сб.: Труды конфер. «Клиника и лечение злокачественных новообразований», Рига, 1968, 11, 227.
6. Бехтерева Н. П.— Биопотенциалы больших полушарий головного мозга при супратенториальных опухолях, Л., 1960.
7. Кавецкий Р. Е.— Тез. совещ. по пробл. кортико-висцеральной физиол. и патол. Ин-та физиол. АН СССР и Ин-та exper. мед. АМН СССР, Л., 1953, 84.
8. (Кавецкий Р. Е., Туркевич Н. М., Балицкий К. П.) Kavetsky R. E., Turkevich N. M., Balitsky K. P.— Ann. of the N. Y. Academy of Sciences, 1966, 125, 3, 933.
9. Капшук А. П.— Физиол. журн. АН УРСР, 1965, 12, 3, 413.
10. Латманисова Л. В.— Ученые записки ЛГПИ, 1956, 20, 6, 3.
11. Лея Д. П.— В сб.: Труды конфер. «Соврем. сост. химиотерапии злокачественных опухолей», Рига, 1968, 348.
12. Ливанов М. Н.— Известия АН СССР, серия биол. наук, 1944, 6, 331.
13. Петрова М. К.— О роли функционально ослабленной коры головного мозга в возникновении различных патологических процессов, М., 1946.
14. Самунджан Е. М. Вопросы онкологии, 1956, 2, 4, 408.
15. Туркевич Н. М.— Роль нервной системы, гипофиза и соединительной ткани в развитии рака молочной железы, Автореф. дисс. докт., К., 1960.
16. Цапенко В. Ф.— Физиол. журн. АН УРСР, 1967, 3, 13, 414.
17. Цапенко В. Ф., Капшук А. П.— Физиол. журн. СССР, 1965, 51, 5, 626.
18. Berenbaum M.— Nature, 1960, 185, 167.
19. Mathe G., Amiel J. a oth.— III Intern. Congr. Chemoterapy, Stuttgart, 1963, 2, 1188.

Надійшла до редакції
27.X 1969 р.

ELECTROPHYSIOLOGICAL FEATURES OF THE NERVOUS SYSTEM WITH MALIGNANT GROWTH AND SOME INFLUENCES ON IT

K. P. Balitsky, I. G. Veksler, V. F. Tsapenko, A. P. Kapshuk

*Laboratory of Pathogenesis of Tumours, Research Institute of Experimental
and Clinical Oncology, Kiev*

Summary

The investigations showed that during progressive growth of the Brown—Pearce carcinoma inoculated intratesticularly and, as a rule, resulting in irreversible canceration, the electroencephalograms of rabbits display two phases of main changes phase of raised activity and that of depression. While in rabbits with carcinoma, inoculated hypodermically and intramuscularly, only the phase of raised activity of indices appears. Then the electroencephalogram normalizes.

The investigation showed, that the rabbits with the Brown—Pearce carcinoma, transplanted intramuscularly and treated with zymosan and antitumour drug cyclophosphan have the base indices of electroencephalogram more lower and the difference from the initial bioelectric activity is smaller, then the animals, treated only with cyclophosphan in the same dosage.

The researches presented show that the development of a tumour process is accompanied by a frequency decrease of the afferent impulsation which is received in the central nervous system from the region of the tumour development. At the tumour resolution the frequency of the afferent impulsation is restored to the initial value; at the irreversible development of the tumour the drop of frequency continues up to animal death.

The investigation indicates that the nature and stage of the tumorous process have a substantial effect on the functional state of various divisions of the nervous system. The dynamics of the changes in the electroencephalogram is, to a certain extent, an evidence of the nature of the course of the malignant process. The development of the tumour affects the character of the afferent impulsation.

шир
дії
зокр
ненн
вати
це і
зал
цьон
носі
зв'я
ної
ного

рен
й к

утри

брат
стан
ченн

2 го
вої
введ

Т в
мар
най
ції

за д

Таку
шу
ного

рини
в'яз