

УДК 612.017:612.89

В. Б. Вінницький, Ю. П. Шмалько

ВПЛИВ РІЗНИХ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ НА ЕКСКРЕЦІЮ З СЕЧЕЮ НОРАДРЕНАЛІНУ І АДРЕНАЛІНУ У ЩУРІВ

На сучасному етапі не викликає сумніву той факт, що симпато-адреналова система являє собою важливу ланку нейрогуморальної регуляції імунологічних процесів [20]. У ряді праць наведено дані, які вказують на зміну функціонального стану цієї системи в процесі формування протиінфекційного імунітету і сенсibiliзації різними антигенами [4, 7, 15, 19, 23, 24, 25]. За сучасними уявленнями, протипухлинний імунітет — це складний процес, відмінний за своїм характером від імунітету до багатьох інфекційних захворювань [11]. Проте і при наявності пухлини діяльність симпато-адреналової системи тісно пов'язана з реалізацією імунних реакцій. Це підтверджується даними, що свідчать про зміну при пухлинному процесі тонуусу відділів мозку, які регулюють діяльність симпатичної нервової системи і, в тій чи іншій мірі, причетні до формування імунних реакцій [3, 5]. Вивчення катехоламінового обміну в ході розвитку пухлини також вказує на ряд змін стану симпато-адреналової системи [1, 16, 27]. Нам уявляється, що ці зміни відображують, зокрема, взаємовідношення між пухлиною, нервовою системою та імунологічним процесом і можуть почасти зумовлювати неефективність протипухлинного імунітету. Нас цікавило, в якій мірі зміни показників діяльності симпато-адреналової системи, можуть зумовлюватися характером протипухлинних імунологічних реакцій. В літературі нема даних з цього питання.

Ми вивчали екскрецію адреналіну і норадреналіну при розвиненні пухлини, коли імунна система неспроможна в протипухлинному відношенні, при активному імунологічному процесі на введення повного ад'юванта Фрейнда з БЦЖ і при інокуляції ембріональної тканини, що являє собою, як відомо, слабоімуногенний подразник.

Методика досліджень

Досліди проведені на 23 щурах-самцях породи Вістар вагою 200—250 г. Тварин поділили на три групи. Як модель пухлинного росту використовувалась карцинома Герена. Прищеплення пухлини тваринам I групи здійснювали підшкірним введенням 0,5 мл 30% суспензії пухлинних клітин. Щурам II групи підшкірно інокулювали тканину щурячих ембріонів другої половини вагітності по 0,5 мл 30% суспензії ембріональних клітин. Тваринам III групи підшкірно вводили по 1 мл повного стимулятора Фрейнда з БЦЖ. Вміст адреналіну і норадреналіну в добовій сечі визначали за методом Матліної та ін. [13]. Флуоресценцію вимірювали на флуориметрі ЕФ-3, вдосконаленому за схемою Голова [8].

Одержані результати обробляли методом варіаційної статистики. Різницю вважали статистично достовірною при $p < 0,05$.

Результати досліджень

Як видно з таблиці, у тварин з прищепленою карциномою Герена в першу добу після прищеплення пухлини спостерігалось різке підвищення екскреції адреналіну, яка згодом падала нижче вихідного рівня і до 14 доби росту пухлини досягла мінімального значення. У передтермінальну стадію на 21 добу дослідів вміст адреналіну в добовій сечі щурів збільшувався. Різке зниження екскреції норадреналіну (в три рази) спостерігалось на сьому добу після прищеплення пухлин, коли їх пальпаторно ще не визначали. В інші строки обстеження тварин рівень екскреції норадреналіну не відрізнявся від нормального.

Динаміка вмісту адреналіну і норадреналіну (в мкг на добу) у добовій сечі щурів при трансплантації карциноми Герена, інокуляції ембріональної тканини і введенні повного ад'юванта Фрейнда

Антигенний матеріал	Вихідний стан	Строк після введення антигенного матеріалу					
		1 доба	7 діб	14 діб	21 доба	1 місяць	
Карцинома Герена n=8	A	0,32±0,03	0,66±0,12	0,35±0,04	0,19±0,02	0,28±0,05	—
	HA		p<0,02	p>0,1	p<0,01	p>0,1	
		2,0±0,4	2,0±0,6	0,6±0,4	1,8±0,4	2,2±0,6	—
			p>0,1	p<0,05	p>0,1	p>0,05	
Ембріональна тканина n=8	A	0,38±0,06	0,40±0,06	0,40±0,06	0,53±0,15	0,43±0,08	0,41±0,07
	HA		p>0,1	p>0,1	p>0,1	p>0,1	p>0,1
		2,1±0,5	2,1±0,3	1,2±0,5	0,5±0,4	0,9±0,2	1,2±0,2
			p>0,1	p>0,1	p<0,05	p<0,05	p>0,1
Повний стимулятор Фрейнда n=7	A	0,32±0,05	0,92±0,15	0,34±0,03	0,58±0,03	0,70±0,08	0,87±0,1
	HA		p<0,001	p>0,1	p<0,001	p<0,001	p<0,001
		2,1±0,4	2,1±0,4	2,2±0,3	1,8±0,3	2,0±0,2	1,9±0,4
			p>0,1	p>0,1	p>0,1	p>0,1	p>0,1

При введенні ембріональної тканини екскреція адреналіну, спостережувана на протязі місяця від дня введення, не відрізнялася вірогідно від вихідних показників. В міру збільшення осередків ембріонального росту спостерігалось зниження екскреції норадреналіну, яка на 14 добу зменшилась у чотири рази. При регресії осередків ембріонального росту (28—35 доба після інокуляції ембріональної тканини) відзначалась поступова нормалізація вмісту норадреналіну в добовій сечі.

Розвиток реакції симпат-адреналової системи на введення повного стимулятора Фрейнда здійснювався у два етапи. Вже на першу добу спостерігалось різке підвищення виділення із сечею адреналіну. На сьому добу відзначена нормалізація його екскреції, а на 14 добу вміст адреналіну в добовій сечі знову підвищився. Підвищення екскреції адреналіну спостерігалось на 21 і 30 добу після введення стимулятора.

Обговорення результатів досліджень

Виходячи з одержаних даних, можна говорити про зниження тонуусу симпат-адреналової системи в період формування пухлинного вузла, тобто в момент, найбільш відповідальний у визначенні дальшої долі пухлини в організмі. Підвищена екскреція, спостережувана у пізні стро-

ки росту пухлини, можливо, викликана зниженням збудливості адрено-реактивних структур, яке розвивається при наростанні морфофункціональних змін симпато-адреналової системи [9, 10, 11, 18]. На цій стадії пухлинного росту можливі також вторинні дисметаболічні розклади, що виникають при токсичному uszkodженні печінки, в якій знаходяться ферменти, необхідні для метаболічних перетворень катехоламінів [13]. І, нарешті, це підвищення вмісту адреналіну в добовій сечі може бути пов'язане зі стресовим впливом на організм продуктів некротизації пухлини.

Ембріональна тканина, використана нами як нормальний слабо-імуногенний антигенний матеріал, та імплантована у дорослий організм, деякий час здатна до росту. Однак цей ріст не має, як правило, злоякісного характеру, і рано чи пізно осередки ембріонального росту, що утворилися, зазнають зворотного розвитку [2, 17]. У нашому експерименті при введенні ембріональної тканини не було виявлено зниження екскреції адреналіну, а рівень екскреції норадреналіну корелював із збільшенням осередків ембріонального росту і нормалізувався в міру їх розсмоктування. Отже, навряд чи можна говорити про виразне зниження тонусу симпато-адреналової системи. Певно, може йтися лише про зрушення в медіаторній ланці симпато-адреналової системи, що виявились у зниженні екскреції норадреналіну. З'ясування питання про характер цих зрушень, чи є вони патологічними, відображають uszkodження різних ланок регуляторної системи, таких, зокрема, як дисенситивна і екскреторна, чи можуть бути віднесені до пристосувальних реакцій організму, що виникають в умовах становлення і розвитку імунологічних реакцій, потребує спеціальних досліджень. При порівнянні екскреції адреналіну і норадреналіну в перебігу розвитку пухлини і при інокуляції ембріональної тканини слід відзначити, що в обох випадках не спостерігається активації симпато-адреналової системи. Це мабуть, відображує відсутність активного імунологічного процесу.

При порівнянні стану симпато-адреналової системи тварин, уражених пухлинним процесом, і тих, що зазнали впливу повного стимулятора Фрейнда, привертає увагу первинне підвищення активності симпато-адреналової системи. Це підвищення, напевно, не пов'язане з антигенним стимулом, а є наслідком токсичного впливу введених матеріалів.

Однак у пухлинному організмі воно змінюється зниженням тонусу симпато-адреналової системи, а при введенні повного стимулятора Фрейнда після короткочасного періоду нормалізації новим його підвищенням, стабільним і тривалим. Згідно з даними літератури [6], повний стимулятор Фрейнда викликає стійку, тривалу імунологічну реакцію. Він не тільки збільшує число лімфоцитів, але й викликає їх бласттрансформацію, в результаті чого в лімфатичних вузлах збільшується кількість Т-клітин [22].

Отже, функціональний стан симпато-адреналової системи корелює з імунологічним статусом організму при різноманітних імунологічних впливах. Так, пухлинний процес і реакція організму на введення слабо-імуногенної ембріональної тканини характеризуються як надзвичайно слабкою імунологічною відповіддю, так і зниженням тонусу симпато-адреналової системи, яка, як вважають, значною мірою відповідає за формування цієї відповіді. Активний імунологічний процес протікає на фоні активації симпато-адреналової системи.

Висновки

1. Виявлено різницю між екскрецією адреналіну і норадреналіну при розвитку пухлин, коли імунологічна система неспроможна у проти-пухлинному відношенні, при розвитку осередків ембріонального росту і при активному імунологічному процесі.
2. Пухлинний процес супроводжується зниженням тонуусу симпато-адреналової системи, що оцінювалось за екскрецією адреналіну і нор-адреналіну.
3. Застосування повного стимулятора Фрейнда викликає активацію симпато-адреналової системи, що виявляється у підвищенні екскреції адреналіну.
4. При введенні ембріональної тканини спостерігаються характерні зрушення у медіаторній ланці симпато-адреналової системи, які супро-воджуються зниженням екскреції норадреналіну і корелюють з розвит-ком осередків ембріонального росту.

Література

1. Арсирій С. А. Изменения экскреции катехоламинов в процессе лечения у больных раком молочной железы.— *Вопр. онкол.*, 1970, № 7, с. 20—23.
2. Бабаева А. Г. Иммунологические механизмы регуляции восстановительных процес-сов. М., «Медицина», 1972. 86 с.
3. Балицкий К. П., Винницький В. Б., Уманский Ю. А. О роли гипоталамуса в форми-ровании противоопухолевой резистентности.— *Вопр. онкол.*, 1976, № 4, с. 69—75.
4. Беловолова Р. А. Содержание катехоламинов, гистамина, кортикостероидов в крови и тканях кроликов в динамике первичного иммунологического ответа.— В кн.: Ме-ханизмы некоторых патологических процессов. Вып. 4, ч. 2. Ростов Н/Д, 1972, с. 28—35.
5. Винницький В. Б., Цапенко В. Ф. Роль нервной системы и некоторых медиаторов ее при опухолевом процессе.— Роль нервной системы в возникновении патологических процессов и их компенсаций. Тезисы IV Укр. респ. конф. патофизиологов. Ивано-Франковск, 1972, с. 44—45.
6. Воробьев А. А., Васильев Н. Н. Адъюванты. «Медицина», 1969. 110 с.
7. Гайзенбанд Н. Н., Колесов Д. В., Большакова Т. Д. и др. Обмен катехоламинов и серотонина у детей, больных коклюшем.— В кн.: Биогенные амины в клинике, М., 1970, с. 108—114.
8. Голов Д. О., Гуревич М. І., Хомицька Л. Ф. Модифікація флуориметра ЕФ-3 для визначення вмісту адреналіну і норадреналіну в тканинах та в сечі.— *Фізіол. журн. АН УРСР*, 1964, 13, № 5, с. 681—683.
9. Добренський М. Н. О гистофункциональных изменениях гипоталамостволовой части мозга и гипофиза крыс при индуцированном бластомогенезе. Автореф. канд. дис. Астрахань, 1974. 19 с.
10. Дышловой В. Д. Об иннервации опухолей животных и человека и изменениях в некоторых отделах периферической нервной системы при экспериментальном опухоле-вом росте.— В кн.: Об изменениях в организме при раке. Архангельск, 1968, с. 75—92.
11. Кавецкий Р. Е., Балицкий К. П. и др. Опухолевый процесс и нервная система. К., 1958. 243 с.
12. Красковский Г. В. Иммуногенетические основы раковой анергии. Минск, «Наука и техника», 1970. 262 с.
13. Матлина Э. Ш., Киселева З. М., Софиева И. Э. Метод определения адреналина, нор-адреналина, дофа и дофамина в одной порции мочи.— В кн.: Методы исслед. неко-торых гормонов и медиаторов. Вып. 3. М., 1965, с. 25—32.
14. Меньшиков В. В. Гуморальные механизмы регуляции функций организма в норме и патологии. М., «Медицина», 1970. 204 с.
15. Озерецковский Н. А., Меньшиков В. В. Влияние коклюшной вакцины на выделение адреналина и норадреналина.— В кн.: Реактивность организма при специфической профилактике инфекционных заболеваний. М., 1966, с. 201—205.
16. Ойфе Г. Р. О состоянии содержания катехоламинов в крови и моче больных злока-чественными новообразованиями пищеварительного тракта.— *Клинич. хирургия*, 1971, № 5, с. 69—72.
17. Петров Н. Н. Руководство по общей онкологии. Л., «Медгиз», 1961. 215 с.
18. Успенский Е. А. Изменения нервной системы при раке. К., 1961. с. 105—115.

19. Фролов Е. П., Серебряков Н. Г., Васина И. Г. и др. Направленные изменения иммунологической реактивности с помощью вмешательства в нейрогуморальные механизмы.— В кн.: Иммунодепрессия при трансплантации органов. М., 1973, с. 45—56.
20. Фролов Е. П. Нейрогуморальные механизмы регуляции иммунологических процессов. М., «Медицина», 1974. 216 с.
21. Шевелева В. С. Онтогенетическое формирование нейрогуморальной регуляции возбуждения в тканях организма и канцерогенез. Л., «Медицина», 1974. 280 с.
22. Allan D., Crampton F. I. The effect of freund's complete adjuvant on the cellular response in mice to sheep erythrocyte.— Clin. and Exp. Immunol, 1975, 19, N 1, p. 149—158.
23. Piliago N., Rossini P. La risposta del Sistema simpatico-surrenalico nello shock vaccino dell'uomo (studio della escrezione urinaria dell'adrenalina, della noradrenalina e dell'acido vanilmandelico).— Folia allergol. (Roma), 1963, N 10, p. 315—325.
24. Rosenberg I. C., Lillehei R. C., Morran W. H. e. a. Effect of endotoxin on plasma catecholamines and serum serotonin.— Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1959, 102, N 2, p. 335—337.

Інститут проблем онкології
АН УРСР, Київ

Надійшла до редакції
24.II 1977 р.

V. B. Vinnitskij, Ju. P. Shmal'ko

INFLUENCE OF DIFFERENT IMMUNOLOGIC PROCESSES ON EXCRETION OF NORADRENALINE AND ADRENALINE WITH URINE IN RATS Summary

A comparative study of the adrenaline and noradrenaline content in diurnal urine of the Wistar rats with the Guerin carcinoma growth, in active immunologic process when the complete Fraind stimulator was injected simultaneously with BCG and when embryonal tissue was inoculated showed that carcinogenesis is followed by a decrease in the sympathoadrenal system tonus, estimated by the adrenaline and noradrenaline excretion, when embryonal tissue is injected, typical shifts may observed in a mediator link of the sympathoadrenal system which are followed by a decrease is the noradrenaline excretion. The use of the complete Fraind stimulator causes an activation of sympathoadrenal system. The functional state of the sympathoadrenal system correlates with the immunological status of the organism.

Institute for Oncology Problems,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev