

Р

174660

Л. М. ШАБАД

НОВЫЕ ДАННЫЕ
ПО
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ
ИЗУЧЕНИЮ
РАКА

НАРКОМЗДРАВ СССР
М Е Д Г И З
П Ф Ч П

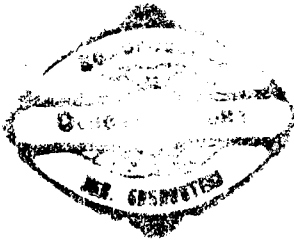


111

Л. М. ШАБАД

НОВЫЕ ДАННЫЕ
ПО
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ
ИЗУЧЕНИЮ РАКА

174660.



~~ВОДОГОДСКАЯ
ЧИТАЛЬНЫЙ ЗАЛ
Обл. Библиотека~~

НАРКОМЗДРАВ СССР
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
«МЕДГИЗ»
МОСКВА—1941—ЛЕНИНГРАД

ПРЕДИСЛОВИЕ

В 1940 г. исполнилось 50 лет существования Всесоюзного института экспериментальной медицины им. А. М. Горького. Естественно желание к этой знаменательной дате представить очерк той научно-исследовательской работы, которая проводилась ВИЭМ в различных направлениях. Такой очерк должен служить своего рода отчетом перед широкой медицинской общественностью и вместе с тем способствовать обобщению и распространению сведений о ряде новых данных, добытых за последние годы в различных областях экспериментальной медицины.

В постановлении Совнаркома СССР от 15 июля 1936 г. о работе ВИЭМ среди ряда проблем, подлежащих исследованию в ВИЭМ, одно из первых мест занимает проблема рака. Изучение рака в ВИЭМ ведется лишь в течение последних 5 лет и протекает в различных направлениях. Так, ряд работ был посвящен клинике злокачественных опухолей (Н. Н. Петров, Я. А. Ловцкий и их сотрудники), изучению обмена веществ (лаборатории Лондона, Капланского, Ореховича), кариологическим исследованиям (Андрес). Особое внимание привлекли работы, ставящие целью выяснить роль нервной системы в развитии и метастазировании рака (акад. Сперанский и его ученики, Соловьев). Наконец, известные работы Гурвича и его сотрудников, обосновавшие учение о митогенетических лучах, показали, что митогенетическое исследование крови может быть с успехом использовано для клинической диагностики рака.

В 1935 г. в составе Ленинградского филиала ВИЭМ была основана специальная лаборатория (ныне отдел) для экспериментального изучения рака (зав. Л. М. Шабад), основными направлениями которой являются иссле-

дование некоторых противоопухолевых факторов и изучение экспериментальных опухолей, вызываемых различными химическими агентами. Последнее направление работ привело к вопросу о возможности эндогенного происхождения химических веществ, могущих вызвать опухоли. В настоящем очерке мы попытаемся в возможно более краткой форме осветить работу отдела экспериментальной онкологии, остановившись вместе с тем на некоторых основных вопросах современного состояния проблемы рака.

Проф. Л. М. Шабат

Введение

КРАТКИЙ ОЧЕРК РАЗВИТИЯ УЧЕНИЯ О КАНЦЕРОГЕННЫХ ВЕЩЕСТВАХ

В настоящее время экспериментальное изучение рака вылилось в самостоятельную ветвь онкологии, оно охватывает очень много вопросов и использует несколько методов.

Уже давно наблюдения над спонтанными опухолями животных привели к постановке опытов с перевивкой таких опухолей животным, до того здоровым. В 1875 г. наш соотечественник Новинский впервые показал возможность перевивки спонтанных опухолей собак другим животным. Опыты Новинского в конце прошлого века были подтверждены рядом других исследователей (Вер, Ганау, Моро и др.), которые развили учение о перевиваемых опухолях и, в частности, показали возможность использования для перевивок мелких лабораторных животных (крыс и мышей). В дальнейшем трудами Эрлиха, Аполанта, Иенсена, Башфорда и др. были созданы штаммы перевиваемых опухолей мышей и было получено весьма много данных относительно закономерностей, связанных с перевиваемостью опухолей. Так, было твердо установлено, что злокачественные опухоли животных могут перевиваться на других животных того же вида, но гетерологические перевивки на животных другого вида, как правило, не удаются. Самый факт перевиваемости злокачественных опухолей ярко иллюстрирует автономность злокачественных опухолей и дает возможность изучить условия роста перевиваемых опухолей и значение тех или иных влияний, задерживающих или ускоряющих этот рост. Вместе с тем, однако, метод перевивки опухолей не мог дать ответа на основной вопрос, интересовавший исследователей,—на во-

прос о происхождении опухоли. Действительно, для перевивки исследователи пользовались уже „готовой“ опухолью, т. е. опухолью, самопроизвольно возникшей у животного вне вмешательства экспериментатора, от неизвестных ему причин. Еще в 1911 г. Орт сравнивал перевиваемые опухоли не с первично возникающими у человека новообразованиями, а лишь с метастазами их.

Метод перевивки опухолей представляет собой¹ своеобразное культивирование тканей опухолей в организме подопытных животных на протяжении многих поколений, но не может дать ответа на вопросы, касающиеся происхождения опухолей.

Конгейм считал, что опухоли развиваются из эмбриональных клеточных зачатков. Был сделан ряд попыток экспериментального воспроизведения опухолей путем имплантации во взрослый организм клеток и тканей эмбрионов. Цан (1878), Львов (1884) и другие были первыми исследователями, пошедшими по этому пути. За ними последовал ряд многочисленных авторов, разработавших этот же метод с различными модификациями (Асканази, Н. Н. Петров, Тизенгаузен и др.). В результате имплантации животным кашицы или взвеси клеток эмбрионов на месте пересадки возникают своеобразные разрастания тканей, которые до известного срока растут, увеличиваются, но затем останавливаются в росте и обычно подвергаются обратному развитию. Микроскопическое исследование показывает, что пересаженные эмбриональные ткани подвергаются дальнейшей дифференцировке и, как правило, не дают образования истинной опухоли. Получить злокачественные опухоли в результате имплантации эмбрионального материала удалось лишь в единичных случаях и в большинстве своем тогда, когда к эмбриональной ткани примешивались некоторые химические раздражители, о которых будет речь дальше, или же когда имплантация эмбрионального материала производилась на животных, сначала подвергавшихся действию тех же химических раздражителей.

Если работы Конгейма повели к одной линии экспериментальных исследований, то другое направление связано с попытками экспериментально вызвать рак, исходя из концепции Вирхова, считавшего, что рак возникает на почве „раздражения“. В основу концепции Вирхова, как известно, легли наблюдения над некото-

рыми видами профессионального и бытового рака, которые могли быть связаны с определенными экзогенными раздражителями. Сюда относится так называемый рак трубочистов, рак нижней губы у курильщиков трубки на месте раздражения табачной смолой, профессиональный рак ткачей, возникающий вследствие действия некоторых смазочных масел, и т. д. Естественно было попытаться экспериментально получить у животных опухоли воздействием раздражителей, аналогичных тем, которые, как давно известно, играют роль в возникновении перечисленных случаев профессионального рака. Такие попытки делались с давних пор. Достаточно сказать, что еще в 1889 г. Ганау пытался получить „рак трубочистов“ у крыс, смазывая им кожу мошонки каменноугольной смолой. Однако, не получив положительных результатов, Ганау сравнительно рано (через несколько месяцев) прекратил свои опыты, не доведя их до конца.

В 1906 г. Фишер-Вазельс впервые показал возможность вызывания атипичных разрастаний эпителия кожи уха кролика в результате впрыскивания под кожу краски шарлахрот в растительном масле. Опыт Фишера вызвал большой интерес и был подтвержден большим количеством исследователей как за границей, так и в нашей стране (Иорес, Штар, Штебер и Вакер, Шминке и Вакер, Парин, Ручинский, в новейшее время Гаршин и Захарьевская). Однако в толковании результатов опытов Фишера с самого начала возник ряд расхождений. В то время как сам Фишер придавал большое значение химическому действию введенного агента, приписывая ему свойство „притягивать“ к себе тяжи эпителия, и выдвинул гипотезу об „аттраксинах“, другие авторы не разделили предположений Фишера. Некоторые из исследователей при этом стояли на старой вирховской точке зрения о возможности непосредственного, стимулирующего рост, влияния введенного раздражителя, другие же, как Мейер, а у нас Гаршин, считали фишеровские разрастания эпителия чисто воспалительным явлением. Гаршин считает, что к разрастанию эпителия в данном случае ведут непосредственно не те различные по своим химическим и физическим свойствам раздражители, которые могут вызвать это разрастание, а воспалительный процесс в целом.

Среди многих раздражителей, испытанных для получения фишеровских экспериментальных разрастаний эпи-

теля, были использованы и сажа, и каменноугольная смола. Так, например, еще в 1912 г. Бейон вводил каменноугольную смолу под кожу уха кролика и наблюдал при этом резко выраженные атипичные разрастания эпителия. Опыты Бейона, однако, были весьма кратковременны — они продолжались около месяца. Надо сказать, что атипичные разрастания эпителия, полученные в опытах Фишера и других авторов, отличались кратковременным существованием. По истечении нескольких недель они уменьшались в объеме, увядали и подвергались обратному развитию. Это обстоятельство, кстати сказать, является одним из сильных доводов, заставляющих считать эти разрастания воспалительными, — они прекращаются тогда, когда стихает воспаление в дерме.

В 1913 г. Хага, продолжая опыты Фишера, вводил среди многих прочих раздражителей каменноугольную смолу не только под кожу уха кролика, но и под слизистую желудочно-кишечного тракта, и также наблюдал ряд резко выраженных атипичных разрастаний эпителия.

В 1914 г. начались опыты Ямагива и Ичикава, которые стали вводить каменноугольную смолу не только под кожу уха кролика, но одновременно и смазывали ею снаружи кожу уха этих животных. Эти опыты к 1916 г. привели, как известно, к получению экспериментального рака на месте смазывания.

Таким образом, мы видим, что на основе вирховской концепции о раздражении в течение многих лет было произведено большое количество попыток получить экспериментальный рак. При этом до 1916 г. ни одна из этих попыток не дала положительного результата. Лишь с получением так называемого дегтярного рака началось современное экспериментальное изучение опухолей, так как стал доступен метод систематического и сравнительно легкого экспериментального воспроизведения опухолей.

Возможность экспериментального получения рака в результате смазывания каменноугольной смолой кожи кроликов и мышей в 1919—1924 гг. была подтверждена во всех лабораториях мира, и с тех пор получение дегтярного рака стало излюбленным методом экспериментального изучения опухолей. У нас в Союзе такие исследования начались с 1922 г. (Петров, Кроткина, Шор, затем Ларионов, Соболева, Шабад и др.).

В начале изучения дегтярного рака казалось, что его возникновение зависит от того непосредственного раз-

дражающего действия, которое оказывает наносимая на кожу смола. При этом одни исследователи считали, что раздражителем является сама смола в цельном, так сказать, виде; другие же были склонны придавать большое значение тем процессам повреждения, воспаления и последующей регенерации тканей, которые разыгрывались вследствие вредного действия смолы. Однако уже довольно скоро выяснилось, что дело обстоит не так просто, как это казалось вначале.

Действительно, изучение опухолей, экспериментально вызываемых каменноугольной смолой, дало возможность осветить два вопроса: с одной стороны,—вопрос о способе действия на клетки, ткани и организм в целом агента, вызывающего рак, с другой стороны,—вопрос о химических канцерогенных веществах, являющихся действующим началом каменноугольной смолы. Мы позволим себе здесь вкратце остановиться на том пути, который привел к получению химически чистых канцерогенных веществ, что впервые поставило вопрос о канцерогенном агенте на твердую почву.

С тех пор (1916) как была показана возможность получения экспериментального рака у кролика в результате длительного смазывания каменноугольной смолой (Ямагива и Ичикава) и Цуцуи получил его у мыши, накопилось огромное число работ, посвященных дегтярному раку. Достаточно сказать, что в обзоре Углома за 1914—1926 гг. приведено 290 работ, а Силиг и Купер только за 5 лет, с 1927 по 1931 г. включительно, собрали 390 оригинальных исследований. В задачу данного очерка не входит обзор литературы по дегтярному раку, и поэтому в этом направлении мы ограничимся ссылкой на ряд соответствующих работ (К. Левин, Русси, Фишер-Вазельс, Углом, Силиг и Купер, Шабад и многие другие).

Чтобы легче разобраться в большом материале, который накопился по дегтярному раку, естественно попытаться найти известную путеводную нить. Нам кажется¹, что таковой может служить распределение материала по трем этапам изучения дегтярного рака: 1) изучение основного феномена; 2) исследование различных влияний на течение дегтярного рака и 3) изучение тех общих изменений, которые возникают в организме в результате опыта.

¹ См. Врачебная газета, № 10 и 14, 1929.

При этом в первую группу вопросов, для краткости объединенных вокруг „основного феномена“, входит: 1) изучение канцерогенного агента; 2) методика его применения (включая сравнительное изучение реакции различных тканей на канцерогенный агент и выяснение значения различных локализаций его применения); 3) исследование возникающих предраковых изменений; 4) морфология местного процесса, включая развившуюся раковую опухоль, и т. д.

Вторая группа вопросов включает: 1) изучение влияний, стимулирующих развитие дегтярного рака и всех связанных с ними явлений; 2) исследование влияний, задерживающих развитие рака.

Наконец, к третьей группе, охватывающей изучение общих изменений организма в результате опыта, относятся: 1) изменения, связанные с неспецифическим общетоксическим действием смолы; 2) изменения, связанные с канцерогенным действием ее, которые могут заключаться в резорбтивном действии канцерогенных веществ и в вызываемых ими изменениях обмена, эндокринной, нервной и других общих регулирующих систем; 3) изменения, вызываемые наличием возникшего уже рака, которые в свою очередь могут быть распределены на: а) специфические изменения, например, метастазирование, или иммунологические явления, и б) неспецифические, как, например, вторичная инфекция опухоли, ее изъязвление, осложнения и т. д. (10).

В течение всего периода изучения дегтярного рака исследование шло собственно одновременно по всем трем указанным направлениям. Часто даже в одной и той же работе затрагивались вопросы и сообщались новые факты, имеющие отношение к разным, согласно нашей схеме, этапам исследования. Такое положение вещей вполне понятно и закономерно, если помнить о том, что сам объект изучения — дегтярный рак, рассматриваемый как непрерывно развивающийся процесс, включает в себя, конечно, в каждом случае все „этапы“ нашей схемы (что показывает, насколько эта схема близка к действительности). Однако не все выделенные группы вопросов одинаково широко и глубоко разработаны. Работы первых авторов, занимавшихся дегтярным раком, работы первых лет почти целиком посвящены изучению основного феномена. Лишь в дальнейшем стали постепенно намечаться указанные выше остальные линии исследова-

ния, однако при этом, конечно, продолжали накапливаться данные и по первой группе вопросов. Таким образом, в настоящий момент мы располагаем значительным запасом сведений о канцерогенном агенте, методике его применения, морфологии местного процесса и т. д. Особенно много важных и новых данных было добыто, главным образом за последнее время, по вопросу о канцерогенном агенте.

Путь, который привел исследователей к экспериментальному дегтярному раку, исходит от изучения случаев профессионального рака у человека. Внимательное изучение этого последнего уже дает ряд фактов, касающихся природы канцерогенного агента. Как известно¹, большинство видов профессионального рака связано с теми или иными продуктами каменного угля или сланцев. Сюда относится и „классический“ рак трубочистов, и парафиновый рак, и рак ткачей, вызываемый смазочными машинными маслами, и рак брикетчиков и других рабочих, имеющих дело с пеком и дегтем, рак мочевого пузыря рабочих химической анилиновой промышленности, отдельные случаи рака кожи и легких у шахтеров, угольщиков, кочегаров и т. д. У человека известны случаи настоящего дегтярного рака не только профессионального, но и, так сказать, бытового характера (Шустеров). Хотя все эти случаи дегтярного рака (в широком смысле слова) и представляют ничтожную долю всех случаев рака у человека и практически имеют сравнительно мало значения, теоретическое значение их изучения очень велико, так как эта группа злокачественных опухолей представляет ценнейший материал для исследования этиологии и патогенеза рака.

Изучение перечисленных видов профессионального рака показало, что возникновение его зависит от того или иного сорта каменноугольного продукта и варьирует в зависимости от способа его приготовления, дальнейшей обработки, происхождения каменного угля и т. д. Так, например, родиной рака трубочистов является Англия, в Германии и Франции этот вид рака был значительно меньше распространен, а в России не встречался никогда. В связи с переоборудованием печей и употреблением других сортов угля число случаев рака трубочистов в Англии резко понизилось, а в Германии этот вид рака

¹ См., например, Ш а б а д, Врачебная газета, № 6, 1931.

почти вовсе исчез. Между тем рак брикетчиков, подробно изученный Тейчлендером, в Германии (Бадене) встречается, новидимому, чаще, чем в других странах. В Англии наблюдается рак кожи ткачей, зависящий от смазочных минеральных машинных масел, в США этот вид профессионального рака неизвестен, что некоторые авторы ставят в связь с очисткой употребляемых в Америке машинных масел или с другим их происхождением. Приведенные примеры довольно случайны, что зависит и от недостаточно изученной статистики профессионального рака по разным странам, и от недостаточного учета происхождения и всех процессов обработки различных канцерогенных продуктов, и от относительно малого числа хорошо изученных случаев профессионального рака. Однако и приведенных примеров достаточно, чтобы прийти к мысли, что канцерогенным агентом является не какой-либо цельный продукт, например, каменноугольная или сланцевая смола, а лишь некоторые определенные составные их части.

Изучение экспериментального дегтярного рака дало возможность подойти значительно ближе к поставленному вопросу. Уже в первые годы работы выяснилось, что в то время как одни авторы получали дегтярный рак легко и в большом проценте случаев, другие (например, Мертенс) добивались его в исключительно редких случаях — смолы различного приготовления или из различных сортов или месторождений каменного угля обладали неодинаковой канцерогенной силой. Оказалось, что наиболее канцерогенной является газовая смола (Хеллер, Бонзер), дающая наибольший эффект как в смысле частоты, так и более раннего срока появления опухолей. Наименьшей канцерогенной силой обладает доменная смола, хотя и она может вызывать рак (Биренблом), среднее место занимает коксовая смола. Имеются сорта смолы, вовсе не вызывающие рака, например, лимбургская смола (по данным Мэзена). Сорт угля, из которого получена та или иная смола, имеет существенное значение, но еще большее значение имеет температура, при которой происходила перегонка угля.

Только что отмеченные факты, установленные для каменноугольной смолы, относятся и к смолам другого происхождения, например, к смолам из сланцев, особенно подробно изученным Туортом и его сотрудниками. Исследование сланцевых смол СССР показало (Ларионов,

Соболева и Шабад), что можно выделить месторождения сланцев, дающих более канцерогенную смолу — барзасское (Западная Сибирь), и такие, где она менее канцерогенна — чувашское (Поволжье), или почти вовсе не обладает канцерогенными свойствами — веймарнское (Ленинградская область). Если вместо цельной сланцевой смолы употреблять бензиновую фракцию ее (кашпирская смола — Поволжье, близка к чувашской), включающую вещества, перегоняющиеся до 230° , — ни рака, ни папиллом не получается.

Приведенные различия в канцерогенном действии различных смол многие авторы были склонны приписывать не тому или другому составу и характеру входящих в них углеводов, а некоторым примесям. Так, например, Байе и Слэс придавали особое значение примеси мышьяка к смоле и считали, что дегтярный рак является собственно мышьяковым раком. За это как будто говорило и наличие давно известных у человека мышьяковых дерматозов, и результаты, правда, единичных, опытов (Лейч), в которых применение мышьяковой пасты привело к появлению папилломы у мыши. Однако ряд исследователей показал, что содержание мышьяка в смоле не играет роли в ее канцерогенном действии: в ряде сильно канцерогенных смол его вовсе нет (Фибигер и Банг, Кулон), наоборот, мышьяка может быть много в смоле, не дающей рака (Кулон). Наконец, Лейч показал, что в сильно канцерогенной газовой и менее канцерогенной коксовальной смоле может содержаться одинаковое количество мышьяка. В результате точку зрения Байе на значение примеси мышьяка к смоле в настоящее время можно считать отвергнутой.

Высказывавшиеся некоторыми авторами взгляды на значение содержания в смоле серы также нельзя считать основательными. Это ясно вытекает хотя бы из уже упомянутых наших исследований некоторых сланцевых смол СССР: сильно канцерогенная барзасская смола и почти не канцерогенная веймарнская имели примерно одинаковое, очень малое, содержание серы, а большое количество серы содержали слабо канцерогенная чувашская смола и совсем не канцерогенная бензиновая фракция кашпирской смолы.

На основании той же работы можно, в согласии с Иорданом, отрицать значение фенолов смолы, которым как особо „раздражающим“ веществам приписывалось

также немаловажное значение в генезе дегтярного рака (Анжелис, Перико). Между тем наибольшее количество фенолов имелось в веймарнской смоле, которая в опытах, прослеженных в течение 2 лет, рака не дала и лишь после 85 смазываний (вместо обычных 50) в некоторых случаях привела к папилломам.

Итак, упомянутые составные части смолы (мышьяк, сернистые соединения, фенолы), встречающиеся в ней, впрочем, далеко не в постоянном количестве, не играют роли в канцерогенном эффекте. Естественно обратиться поэтому к изучению с этой точки зрения основных составных частей смолы, в первую очередь — углеводов.

Каменноугольная смола, как известно, представляет собой смесь большого количества ароматических углеводородов (бензол, антрацен, фенантрен и их гомологи), ароматических кислот, азотистых оснований (анилин, пиридин и их гомологи), метановых и нафтенных углеводородов, сернистых соединений, фенолов и т. д. (подробнее см., например, у Лазарева и Астраханцева).

Для детального исследования наиболее плодотворным казалось изучить канцерогенный эффект не целой смолы, а отдельных ее фракций, выделяемых при дальнейшей ее разгонке. На основании большого ряда работ (Блох и Дрейфус, Блох и Видмер, Иордан, Тейчлендер, Дедерлайн, Мэзен, Киннеуэй и др.) можно считать установленным, что канцерогенной является некоторая часть так называемых антраценовых или зеленых масел, т. е. фракции смолы, перегоняющиеся при температуре около 400—500—600° и выше. При этом температурой, наиболее благоприятной для получения канцерогенного продукта, является 800—850°. Уже в 1926 г. Блох и Видмер на основании своих исследований пришли к выводу, что такой канцерогенный продукт, получающийся при высокой температуре перегонки, обладает следующими свойствами: 1) имеет высокую точку кипения, 2) стоек по отношению к повторному нагреванию до высоких температур, 3) не содержит ни серы, ни мышьяка, 4) не является ни кислотой, ни щелочью, 5) представляет собой безазотистое соединение. Все эти данные заставляли заподозрить в качестве канцерогенных веществ нейтральные многоядерные циклические углеводороды, имеющие очень высокую точку кипения. Туорт и его сотрудники, изучавшие действие серной и пикриновой кислоты на различ-

ные продукты каменного угля и сланцев и выделявшие с помощью пикриновой кислоты отдельные комплексы углеводов, также пришли к выводу, что канцерогенными веществами, вероятнее всего, являются именно высшие многоядерные углеводороды. Кстати сказать, при этих исследованиях Туорту удалось показать, что обработка некоторых смол серной кислотой лишает их канцерогенного действия.

Итак, на основании ряда данных с разных сторон высказывались вполне обоснованные предположения, что канцерогенные вещества относятся к высшим ароматическим углеводородам. Каковы же эти вещества и каков их характер, оставалось неясным, точно так же как и отсутствовало прямое экспериментальное подтверждение приведенных предположений. Задачи, стоявшие перед исследователями, осложнялись тем, что изучавшиеся фракции смолы, перегоняющиеся при высоких температурах, представляли собой в свою очередь смесь очень большого количества углеводов, многие из которых были еще совсем не изучены.

Вот почему известным шагом вперед явились работы Киннеуэя (1924—1928), который стал получать при нагревании до $560\text{--}880^\circ$ канцерогенные смолы из различных тканей, в том числе и кожи, а в дальнейшем перешел к некоторым чистым органическим веществам. Так, при нагревании изопрена в атмосфере водорода до 820° ему удалось получить смолу, которая обладала способностью вызывать рак (в опыте на мышах). Интересно подчеркнуть, что исходный материал — чистый изопрен — не является канцерогенным. Отсюда следует заключить, что в процессе перегонки изопрена получилось новое вещество, обладавшее канцерогенными свойствами. Это вещество могло быть только углеводородом, так как изопрен перегонялся в атмосфере водорода. В дальнейшем Киннеуэй получил канцерогенную смолу и из ацетилена при 700° , а Туорт и Фелтон — из скипидара и пинена при 850° .

Таким образом, было показано, что возможно получение сравнительно чистых веществ, вызывающих рак, вернее — смол из известных исходных продуктов, причем действующим канцерогенным началом, несомненно, являются углеводороды. Однако большая трудность заключалась в том, чтобы найти какой-либо определенный путь исследования огромного количества высших угле-

водородов, встречающихся в различных смолах. Следовало найти какие-нибудь общие черты, характеризующие канцерогенные углеводороды, черты, которые помогли бы выделить именно их из массы всех углеводородов и начать систематическое исследование.

В этом отношении значительным сдвигом вперед послужило то, что Хайджер описал (1930) флюоресценцию целого ряда заведомо канцерогенных продуктов, как, например, каменноугольной смолы, сланцевых смол, канцерогенных минеральных масел и т. д. Хайджер установил, что все эти продукты в ультрафиолетовом свете дают определенный одинаковый трехполосный спектр на длине волны в 4000, 4180 и 4400 Å. Этот спектр напоминал известную флюоресценцию бензантрацена и ряда других веществ из группы антрацена и фенантрена.

По поводу замечательных наблюдений Хайджера следует сказать, что на основании их нельзя высказывать каких-либо теоретических предположений о физических свойствах исследованных веществ и особенно о физическом механизме их канцерогенного действия—эта сторона вопроса еще совсем не изучена. Возможно, что флюоресценция не находится в тесной связи с интересующим нас свойством вызывать рак, так что это совпадение до известной степени случайное. Следует подчеркнуть, что сами авторы крайне осторожно высказываются в этом отношении и указывают, что способность флюоресцировать и вызывать рак не всегда совпадает; так, например, фенантрафлюорен флюоресцирует, но не канцерогенен. Однако если в дальнейшем и оказалось, что флюоресценция не должна приниматься во внимание при исследовании существа канцерогенного действия, то все же наблюдения над ней сыграли большую роль.

Дело в том, что наблюдения над флюоресценцией привели Киннеуэя и его сотрудников (Хайджера, Майнорда и Кука) к группе антрацена и фенантрена, в частности, к тем производным, которые сильно флюоресцируют. Путем воздействия $AlCl_3$ на нафталин, бромбензин, тетралин и др. был приготовлен ряд углеводородов, которые затем испытывались в отношении флюоресценции и способности вызывать рак у мышей. Смесь веществ с высокой температурой кипения, полученная с тетралином, оказалась резко флюоресцирующей и в то же время канцерогенной. Наконец, были взяты на испытание спо-

174660.

способности вызывать рак все известные в то время четырех- и пятиядерные вещества ароматического ряда, состоящие исключительно из бензольных колец, а также некоторые шести- и восьмиядерные вещества. Среди этих веществ был испытан и синтезированный лишь в 1929 г. Кларом 1:2:5:6-добензантрацен. Этот последний, синтетически полученный, химически чистый, пятиядерный ароматический углеводород оказался канцерогенным. Смазывание кожи мышей 0,3% раствором этого вещества в бензоле вызвало почти у половины животных, переживших 6 месяцев опыта, развитие сначала папиллом, а затем и рака, в сроки примерно такие же, в какие они наблюдаются при вызывании дегтярного рака. Употребление значительно более слабой концентрации того же вещества — 0,003% также привело к раку, но лишь при более длительном смазывании — до 12 месяцев.

Таким образом, в результате целого ряда работ к 1932 г. были открыты химически чистые канцерогенные вещества и были опубликованы убедительные данные о получении экспериментальных опухолей при помощи таких веществ. В дальнейшем в различных странах занялись как получением ряда новых химически чистых канцерогенных веществ, так и изучением их действия. В 1933 г. из каменноугольной смолы Кук выдѣлил весьма сильно действующее канцерогенное вещество — 3:4-бензпирен, которое, повидимому, и являлось активным началом, обуславливавшим канцерогенное действие смолы. К 1935 г. было известно уже более двух десятков различных химических веществ, обладавших в той или иной степени способностью вызывать опухоли. В последующие годы число таких веществ еще увеличилось и доходит в настоящее время до 50.

В таком положении находилось дело экспериментального изучения рака при помощи химических веществ в 1934 г., к моменту организации нашей лаборатории, и некоторые из только что изложенных фактов послужили отправным пунктом для первого ряда исследований, начатых в лаборатории по изучению рака ВИЭМ.

В основу другого ряда наших исследований легли поиски и изучение некоторых антибластических факторов. В дальнейшем первый ряд наших исследований пошел по двум направлениям: исследование способа действия экзогенных канцерогенных веществ и поиски и установление наличия эндогенных веществ, вызывающих опухоли.

ИЗУЧЕНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ОПУХОЛИ

Так как работа по изучению химически чистых канцерогенных веществ в СССР начиналась впервые в нашей лаборатории, нам пришлось вначале в ряде обзорных критических статей (1, 2, 4, 5) разобрать уже добытые данные, сопоставить их с уже проделанными опытами со смолами и наметить некоторые пути будущих исследований. Затем мы приступили к опытам с химически чистыми веществами.

Первая небольшая серия наших опытов была поставлена с 1:2:5:6-дибензантраценом, синтезированным в Голландии; вскоре же мы начали пользоваться тем же веществом, синтезированным по нашему предложению в Ленинградском химико-технологическом институте. Этот синтез, впервые проведенный в СССР, не только дал нам необходимое для экспериментов вещество, но и способствовал возникновению комплексной связи между лабораторией по изучению рака и Ленинградским технологическим институтом, в частности, проф. И. С. Иоффе (кафедра акад. Порай-Кошица), с помощью которого был выполнен ряд и других исследований. С другой стороны, проведенный синтез показал необходимость и возможность изготовления у нас ряда подобных веществ и возбудил интерес к этой работе в ряде других химических лабораторий, о чем свидетельствует последовавший в скором времени синтез химических бластомогенных веществ в Киеве, Москве, Харькове, Свердловске, Казани.

Получив в достаточном количестве химически чистое вещество, синтезированное у нас в Союзе, мы поставили с ним ряд опытов. Первой задачей было проверить способность этого вещества вызывать опухоли. Положительные результаты в этом направлении были получены уже в конце 1934 г., и с этого времени стало возможным вести систематическую работу. С самого начала мы пошли по пути, несколько отличному от того, по которому шли исследователи других стран. Если первые исследователи, главным образом английские, а затем американские, стремились показать связь канцерогенных свойств с определенной структурой вещества, а первые работы в других странах были посвящены преимущественно проверке самого факта возможности вызывания рака этими веществами, то у нас в лаборатории был сразу поставлен вопрос о способе действия исследуемых

веществ. Работа в этом направлении, конечно, еще только начата и потребует много времени и труда, но все же некоторые факты уже добыты (3, 12, 13, 14, 16, 25, 27, 29, 32, 33 и т. д.). Здесь мы должны вкратце осветить эти результаты.

Нанесение дибензантрацена на кожу вызывает у мышей на месте применения этого вещества сначала небольшое облысение, затем появление мелких бородавок—папиллом, которые через несколько месяцев переходят в рак. Введение того же вещества под кожу в масляном растворе или в виде кристаллического порошка вызывает через 3—5 месяцев саркому. Уже в первых наших работах выяснилось, что, помимо опухолей на месте введения вещества, у подопытных животных возникает ряд опухолей в местах, отдаленных от места введения. Так, например, на месте смазывания 0,3% бензольным раствором дибензантрацена опухоли кожи возникали в 34,4% всех случаев, или в 55,1% из числа мышей, проживших более 6 месяцев от начала опыта. Между тем отдаленные опухоли из покровного эпителия кожи встретились у 21, а опухоли (аденомы) сальных желез— у 15 из 88 мышей, проживших дольше 3 месяцев от начала смазывания. Отдаленные опухоли, о которых идет речь, возникают обычно в виде множественных первичных очагов; чаще всего (при смазывании спины) они располагаются в передних и вентральных отделах кожи мыши. Впрочем, при введении канцерогенного агента через половые пути у самок наблюдается другая их локализация—у хвоста (23). Микроскопическое исследование открывает среди этих опухолей ряд разновидностей как в отношении строения и происхождения, так и по степени злокачественности: наряду с доброкачественными опухолями был встречен и рак. Кроме отдаленных опухолей кожи, у некоторых животных, смазывавшихся раствором дибензантрацена, появились под кожей, вдали от места смазывания, саркомы, а у ряда самок—отдаленные от места смазывания первичные раки молочных желез. Наконец, в 22,5% всех случаев, или в 36,2% из числа мышей, переживших 6 месяцев опыта, наблюдались первичные опухоли легких, аденомы.

Итак, в результате смазывания бензольным раствором дибензантрацена одного участка кожи спины нами были получены множественные и многообразные первичные опухоли, причем не только на месте смазывания, но и

вдали от него — в коже, сальных и молочных железах, легких. При критическом рассмотрении этого факта у нас могут вызвать сомнения два момента.

Не являются ли наблюдавшиеся нами „отдаленные“ опухоли самопроизвольными, спонтанными? Ведь известно, что у мышей могут встречаться спонтанно и опухоли легких, и молочных желез, и, правда, гораздо реже, аденомы сальных желез. Такое сомнение мы можем, однако, с полной уверенностью отвергнуть, так как наши подопытные животные принадлежат к тому штамму мышей, который находится под нашим наблюдением уже свыше 12 лет. В этом штамме частота спонтанных опухолей была нами специально изучена (51). В этом штамме (который мы назвали „Р.—В.“) первичные опухоли легких, например, встречаются вне опыта в 5,2% всех случаев, или у 8,48% мышей старше 8 месяцев от роду; рак молочных желез встречается у 1,2—2% самок, аденомы сальных желез встретились за 12 лет лишь в единичных случаях (0,15—0,26%). Мы видим, таким образом, что частота наблюдавшихся нами при действии дибензантрацена отдаленных опухолей легких и кожи во много раз превосходит возможное число спонтанных опухолей.

Но если отмеченные нами отдаленные опухоли вызваны действием примененного дибензантрацена, то не зависит ли их локализация от непосредственного попадания вещества: в легкие—через вдыхание присохших к коже, а затем отделившихся от нее частичек вещества, в молочные железы—через их выводные протоки, на отдаленные участки кожи—путем случайного попадания вещества, размазывания его, слизывания животными и т. д. Правда, произведенные в свое время в нашей лаборатории опыты с введением каменноугольной смолы в полые пути мышей-самок методом тампонов (23) показали, что и при этом методе, совершенно исключаящем попадание каменноугольной смолы на кожу, в ней наблюдается большое количество отдаленных опухолей. Однако окончательный ответ на вопрос о происхождении отдаленных опухолей дали опыты с введением 1 : 2 : 5 : 6-дибензантрацена под кожу. Оказалось, что и в этом случае, помимо сарком, возникающих на месте введения в $\frac{1}{3}$ случаев, наблюдаются и рак молочных желез, и первичные аденомы легких, и аденомы сальных желез. В частности, аденомы легких встречаются, например, в 27% всех случаев, или у 39% мышей, переживших 3 месяца опыта.

Таким образом, одно и то же химически чистое вещество, например, 1:2:5:6-дибензантрацен, может вызывать опухоли разного строения, разного происхождения, разной степени злокачественности не только на месте первичного его применения, но и вдали от него. Вот почему мы предлагаем термин „бластомогенные вещества“ вместо термина „канцерогенные вещества“, ибо, как показано в наших опытах, изучаемые вещества вызывают не только рак, но и самые разнообразные опухоли. Наши опыты впервые показали возможность наблюдать при этом отдаленные опухоли даже при введении вещества под кожу, т. е. говорят об общем действии изучаемого вещества на организм. Об общем действии бластомогенных веществ говорят и другие наши наблюдения, например, повышение частоты опухолей в связи с увеличением введенного количества вещества, комбинация многих разнообразных опухолей у одного и того же животного, бóльшая частота аденом легких при введении дибензантрацена в брюшину, чем при подкожном его введении, и т. д. Наиболее вероятным является предположение о переносе бластомогенного химического вещества или его дериватов по крови и сокам организма (31), но не исключена возможность и действия его через общерегулирующие системы. Во всяком случае на основании этих опытов является весьма вероятной возможность циркуляции бластомогенных веществ по организму и нахождения их в тот или иной период вне опухоли. К этому положению нам придется еще вернуться.

Обнаружение общего бластомогенного действия дибензантрацена поставило на очередь исследование вопроса о возможности неспецифического действия его на организм. Если при пользовании каменноугольной смолой в качестве канцерогенного агента нам всегда приходилось считаться, наряду с ее свойствами вызывать рак, еще с целым рядом побочных сторон ее действия, зависящих от целого ряда раздражающих составных частей смолы, то казалось, что при пользовании химически чистым веществом эта сторона опыта отпадает. Однако дело обстоит вовсе не так просто. Так, на основании ряда опытов, произведенных в нашей лаборатории, оказалось, что химически чистое вещество, по крайней мере бывший в нашем распоряжении 1:2:5:6-дибензантрацен, может вызывать тяжелые токсически-дегенеративные изменения в печени морских свинок, ведущие к своеобразной

атрофии типа цирроза (27). При этом значительные изменения наблюдаются и в селезенке. Между тем у мышей при введении того же вещества ни в печени, ни в селезенке подобных изменений не наблюдалось (13). Нельзя не сопоставить этот факт с тем, что, как известно, морские свинки считаются животными, мало подверженными опухолям. Правда, нам удалось все-таки вызвать и у морских свинок опухоли введением довольно больших доз дибензантрацена (чего до сих пор сделано не было), но эти опухоли (34) появились крайне поздно и отличались некоторыми своеобразными чертами как в смысле строения (появление злокачественной липомы), так и в отношении биологии (слабая перевиваемость). С другой стороны, некоторое, правда, слабо выраженное, общее токсическое влияние дибензантрацена сказалось, повидимому, и на яичниках у мышей-самок (29).

Таким образом, можно сказать, что в некоторых случаях приходится считаться и с неспецифическим общим действием бластомогенного вещества. Все эти факты заставили предпринять систематическое исследование крови у животных, которым вводился дибензантрацен. Такое исследование (14) не показало, однако, значительных отклонений от нормы в период до развития опухолей и при начальных их формах и во всяком случае не дало уменьшения количества ни гемоглобина и эритроцитов, ни лейкоцитов; в некоторых случаях наблюдалось, наоборот, даже некоторое увеличение числа эритроцитов. Иначе обстояло дело в тот период, когда вызванная дибензантраценом опухоль (саркома) подвергалась некрозу и вторичному воспалению — при этом и в крови наблюдались соответствующие значительные изменения.

Только что приведенные данные получены в результате первых наших опытов с применением лишь одного бластомогенного вещества — дибензантрацена. В дальнейшем в нашей лаборатории был произведен ряд опытов с другими канцерогенными веществами — дибензпиреном, бензпиреном, метилхолантреном, 9:10-диметил-1:2-бензантраценом, ортоамидазотолуолом, диметиламиноазобензолом и др.

При этом был выяснен ряд вопросов, касающихся самого применения этих веществ в целях эксперимента, как, например, вопросы дозировки их, значения различных растворителей и т. д. Оказалось, что дозировка бластомогенного вещества имеет существенное значение

для получения тех или иных результатов. Применение малых доз канцерогенного агента при прочих равных условиях вызывает меньшее количество опухолей, которые к тому же возникают через значительно более отдаленный от начала опыта срок. Повидимому, важным обстоятельством является не только введение большой дозы в начале опыта, но и создание в течение всего опыта определенных „оптимальных“ для получения опухолей концентраций канцерогенного вещества в организме.

Большое значение имеет вид животного, взятого для опыта. Так, например, у морских свинок, у которых спонтанно опухоли встречаются весьма редко, их и экспериментально удается вызвать с большим трудом, т. е. лишь в небольшом количестве случаев и через весьма продолжительный срок после введения канцерогенного вещества (19—22 месяца).

Что касается роли растворителя, то нами было показано, что бензпирен и дибензпирен в растительном масле могут так же вызвать папилломы и рак, как те же вещества в бензольном растворе. Это наблюдение важно потому, что оно позволяет отделить результаты непосредственного действия на ткани бластомогенного вещества при смазывании им кожи от неспецифического раздражающего действия его растворителя, что, например, имеет значение при изучении роли воспаления в генезе рака, вызываемого химическими веществами. Впрочем, злокачественные опухоли могут быть вызваны введением бластомогенного вещества и самого по себе, без всякого растворителя: мы наблюдали в ряде случаев возникновение саркомы на месте введения кристаллов дибензантрацена и дибензпирена.

Не останавливаясь подробно на каждом из исследований, касающихся различных канцерогенных веществ, мы должны все же привести здесь наиболее важные из полученных фактов.

Все исследованные нами вещества, вызывающие опухоли, должны быть разделены на две группы, причем в первую входят исследованные нами высшие ароматические углеводороды, а во вторую—азосоединения. Действительно, уже при первом рассмотрении получаемых результатов бросается в глаза, что высшие углеводороды вызывают опухоли на месте их применения, т. е. рак на том участке кожи, который смазывался канцерогенным

веществом, и саркому на месте введения этого вещества под кожу. Между тем при введении азосоединений на месте их первичного приложения опухолей не возникает, в то время как во внутренних органах закономерно появляются опухоли. Таким образом, можно говорить о „мультипотентных“ канцерогенных веществах и об „органотропных“. Мы увидим в дальнейшем, что такое разделение не всегда оправдывается и, в частности, ряд последних данных, полученных в нашей лаборатории, внес существенные новые черты в характеристику канцерогенного действия веществ обеих рассматриваемых групп.

Испытанные в нашей лаборатории метилхолантрен и бензпирен дали в общем такие же результаты, какие были получены при работе с этими веществами в других лабораториях как за границей, так и у нас в Союзе (Улезко-Строганова, Троицкая и др.). При этом следует отметить лишь то, что нами было испытано применение 3:4-бензпирена не в бензольном растворе, как это имело место до сих пор во всех работах, а в виде раствора в подсолнечном масле. Оказалось, что бензпирен, будучи нанесен на кожу мышей, и в этом растворе вызвал папилломы, а затем рак в большом количестве случаев.

Эти опыты с несомненностью показали отсутствие существенного влияния растворителя — бензола (который мог бы оказывать раздражающее действие на кожу) в генезе рака, возникновение которого, таким образом, непосредственно зависит от применения самого канцерогенного вещества.

Опыты с 3:4:8:9-дибензпиреном (38, 52, 53) показали, что это вещество является весьма сильным бластоогенным агентом. При введении под кожу оно вызывает саркому почти в 100% всех случаев, при нанесении на кожу почти у всех мышей возникают папилломы, а в $\frac{2}{3}$ случаев — рак. Кроме того, при работе с дибензпиреном были отмечены многочисленные случаи появления отдаленных опухолей легких (примерно в 30% всех случаев и в 40% среди мышей, переживших 6 месяцев от начала опыта). Рак молочных желез среди самок, получавших дибензпирен либо под кожу, либо на кожу, наблюдался у $\frac{1}{3}$ всех самок. Наконец, в ряде случаев были найдены первичные лимфосаркомы зубной железы.

Дибензпирен, с которым мы работали, был синтезирован в СССР профессором И. С. Иоффе, а в дальнейшем при-

готовление этого вещества было налажено и у нас в лаборатории (69). Канцерогенное действие 3:4:8:9-дибензпирена одновременно с нами было показано и английскими авторами (Кук, Айбл и др.).

В последнее время в нашей лаборатории идет систематическое исследование ряда производных 1:2-бензантрацена, синтезированных старшим научным сотрудником Михайловым в лаборатории стеринов ВИЭМ в Москве (зав.—проф. М.И. Ушаков). Исследование некоторых из этих веществ еще не закончено, по поводу других же можно уже притти к определенным результатам. Так, например, оказалось (67), что 5:10-триметилен-1:2-бензантрацен является весьма слабым бластомогенным агентом. При введении этого вещества под кожу ни в одном случае не возникло саркомы на месте его введения, и лишь в одном случае мы наблюдали лимфосаркому тимуса. При весьма длительном (в течение всей жизни животного) смазывании масляным раствором этого вещества кожи мышей на месте смазывания лишь в нескольких случаях (3) были обнаружены папилломы, ни в одном случае не перешедшие в рак. В то же время во внутренних органах, в частности, в легких, в сравнительно большом числе случаев были обнаружены первичные опухоли, аденомы, встречавшиеся не намного реже, чем при употреблении сильных бластомогенных веществ. Следует иметь в виду, что по химическим данным вещество, о котором только что шла речь, можно рассматривать не только как производное 1:2-бензантрацена, но и как дериват хризена.

Следующим этапом систематического исследования дериватов 1:2-бензантрацена было испытание 9:10-диметил-1:2-бензантрацена (76). Это вещество оказалось весьма сильным бластомогенным агентом. Действительно, оно способно вызвать саркому на месте введения в количестве лишь 0,1 мг. Смазывание кожи мышей 0,05% раствором этого вещества в бензоле вызывает у всех подопытных животных папилломы уже через 1½—2 месяца и рак через 2—3 месяца. Во внутренних органах, в частности в легких, также можно обнаружить весьма большое количество опухолей. Исследование 9:10-диметил-1:2-бензантрацена представляет большой интерес еще с одной точки зрения. Дело в том, что это вещество вызывает на месте его первичного приложения резко выраженные дегенеративные изменения, весьма быстро при-

водящие к некрозу, особенно в тех случаях, когда под кожу, например, вводится сравнительно большое его количество—3—6 мг. Вместе с тем введение 9:10-диметил-1:2-бензантрацена способно оказывать на организм и общетоксическое действие, которое выразилось, например, в том, что все мыши, получившие сравнительно большие дозы этого вещества, например, смазывавшиеся 0,5—1% его раствором в бензоле, погибли уже после нескольких смазываний при явлениях общего отравления. Последнее обстоятельство и заставило нас перейти в работе с этим веществом к применению сравнительно небольших доз—до 1 мг на животное, которых, однако, оказалось вполне достаточно, чтобы вызвать чуть ли не у всех подопытных мышей опухоли. Таким образом, 9:10-диметил-1:2-бензантрацен представляет собой яркий пример сочетания канцерогенных и токсических свойств, что, по видимому, является необычным для бластомогенных ароматических углеводов.

В настоящее время в нашей лаборатории продолжается изучение дериватов 1:2-бензантрацена. Так, обнаружено, что 9:10-метилэтил-1:2-бензантрацен также является бластомогенным веществом, вызывающим большое количество опухолей у мышей в сравнительно короткий срок (примерно в 3—4 месяца). Между тем такое соединение 1:2-бензантрацена, в котором в позиции 10 стоит радикал уксусной кислоты, по опытам, произведенным у нас до сих пор, является неканцерогенным.

Значение перечисленных работ заключается, во-первых, в попытке систематически изучить связь биологического действия некоторых дериватов определенного вещества с их тонким химическим строением. Уже полученные факты показывают, что здесь, действительно, имеется тесная зависимость и что сравнительно небольшого изменения химической структуры достаточно для того, чтобы изменить способность вещества вызывать опухоль или даже вовсе ее уничтожить. С этой точки зрения интересно, что соединение с уксусной кислотой, которое сравнительно ближе стоит к веществам, могущим встречаться в организме человека, оказалось неканцерогенным.

Второй важной чертой работ в разбираемом направлении является возможность исследовать, при каких изменениях структуры и при каких обстоятельствах своего действия изучаемые вещества могут быть лишены бластомогенных свойств. Выяснение каких-либо закономер-

ностей в этом направлении могло бы иметь большое значение для предотвращения действия канцерогенных веществ, т. е. для изучения и использования антибластомогенных факторов. Интересно, что одно из исследованных в этой серии работ веществ, а именно соединение с уксусной кислотой, является тем веществом, из которого непосредственно синтезируется 9:10-диметил-1:2-бензантрацен, т. е. весьма сильно действующее канцерогенное вещество.

Таким образом, мы пытались исследовать, так сказать, пребластомогенные вещества. При этом оказалось, что в то время как последнее звено всей цепи синтеза является весьма сильно действующим бластомогенным агентом, непосредственно предшествующее ему звено совершенно не представляет собой биологически активного вещества. Отсюда можно заключить, что бластомогенные свойства вещества появляются сразу в связи с определенной его структурой.

Мы остановились несколько подробнее на значении работ с дериватами 1:2-бензантрацена главным образом для того, чтобы на этом примере показать, какие вопросы нас больше всего интересуют при изучении действия химически чистых веществ, вызывающих опухоли.

Применение химически чистых бластомогенных веществ вызывает, как мы видели, ряд различных опухолей разной локализации, но вместе с тем эти опухоли появляются в совершенно определенных местах и в определенном виде. Уже это наблюдение говорит о значении, помимо общего действия бластомогенного агента, каких-то факторов, ограничивающих реализацию эффекта общего действия веществ, определяющих его локализацию. С этой точки зрения большое значение приобретает вопрос об органотропности того или иного бластомогенного вещества. В этом направлении в нашей лаборатории был произведен ряд работ с некоторыми азосоединениями. Как показали исследования Сазаки и Йошида (1935), составная часть краски шарлах—ортоамидаазотолуол—является веществом, которое вызывает рак печени как у крыс, так и у мышей.

В нашей лаборатории были произведены опыты с введением этого вещества в масляном растворе мышам через рот (при помощи шприца) и под кожу, т. е. так же, как это было произведено Сазаки и Йошида, Широм, Зильбершаком и др. Вместе с тем у нас были постав-

лены опыты и со смазыванием кожи мышей бензольным раствором испытуемого вещества. Оказалось, что, несмотря на различные пути введения вещества, опухоли во всех случаях возникали в печени, а в коже, даже при длительном смазывании, опухолей не было получено (43, 61).

Таким образом, в этих опытах особенно ясно проявилась органотропность примененного вещества, которая может быть связана с путями и способами его распределения в организме, но в конечном счете зависит от самого строения вещества. В опытах с ортоамидазотололом нами был показан еще один совершенно новый факт. Так, оказалось (61), что у мышей, получавших ортоамидазотолол, помимо печеночно-клеточных эпителиальных опухолей, в большом количестве случаев наблюдались и первичные аденомы легких, встретившиеся в 27% среди всех мышей и в 37% среди животных, переживших 6 месяцев от начала опыта. Бросается в глаза, что количество опухолей легких, возникших в данной серии опытов, весьма мало отличается от того числа таких же опухолей, которое мы наблюдали в результате воздействия высших углеводов (дибензантрацена, дибензпирена и др.). Эти результаты вносят новые черты в наши теоретические представления об органотропности азосоединений, известным образом расширяя их. С другой стороны, следует подчеркнуть здесь же и непосредственно практическое значение таких результатов, так как они с ясностью показывают возможность бластомогенного действия на внутренние органы вещества, вводимого через кожу.

В настоящее время в нашей лаборатории закончено исследование другого азосоединения—диметиламиноазобензола, который также вызвал экспериментальные опухоли печени и легких у подопытных животных, но в меньшем количестве случаев (73). Что касается практического значения последнего исследования, то достаточно сказать, что диметиламиноазобензол является красителем для некоторых пищевых продуктов, в частности, масла (техническое наименование этого вещества— „Buttergelb“ или „Butter yellow“).

Мы не можем здесь подробно останавливаться на морфологическом строении различных видов опухолей, экспериментально полученных нами в результате действия химических бластомогенных веществ, но все же в не-

скольких словах должны осветить и эту сторону вопроса, иллюстрировав ее рядом фотографических снимков.

На месте смазывания возникают, как и в опытах с каменноугольной смолой, сначала папилломы (рис. 1), которые в дальнейшем изъязвляются по поверхности и начинают прорастать вглубь, превращаясь в рак (рис. 2). Возникающий на месте смазывания рак кожи в подавляющем большинстве случаев имеет строение типичного плоскоклеточного рака с резко выраженным ороговением. В некоторых случаях рак на месте смазывания представляет собой менее дифференцированную эпителиальную опухоль с мало выраженным ороговением или вовсе без ороговения.



Рис. 1. Множественные папилломы кожи на месте смазывания.
Опыты с сульфозфрезолом.

В редких случаях нам пришлось видеть опухоли, состоящие из вытянутых веретенообразных клеток, складывающихся в тяжи, весьма напоминающие строение саркомы. Однако в данных опытах обычно легко проследить начало описываемых опухолей от плоского эпителия, а местами наблюдается даже ороговение отдельных участков таких „саркомоподобных“ опухолей. Таким образом, и мало дифференцированные формы следует отнести к эпителиальным опухолям, к раку. Создается впечатление, что чем сильнее примененный канцерогенный агент, т. е. чем большее количество опухолей он вызывает и чем раньше они появляются, тем чаще среди них встречаются мало дифференцированные, иногда саркомоподобные формы.

Опухоли, возникающие на месте введения бластоогенных веществ под кожу, являются саркомами (рис. 3, 5). При этом бросается в глаза несколько различное морфологическое строение получаемых сарком. Так, в одних случаях мы имели дело с типичными веретенообразноклеточными саркомами, в других мы наблюдали опухоли с большим количеством атипичных гигантских, подчас

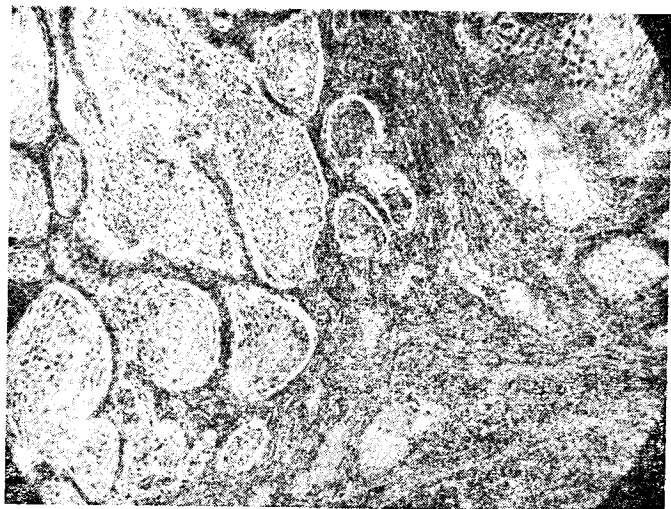


Рис. 2. Плоскоклеточный ороговевающий рак, вызванный сульфурезолом.



Рис. 3. Полиморфноклеточная саркома, вызванная дибензантраценом. Гигантские клетки.

уродливых клеточных форм (рис. 3). Уже на основании общей картины наблюдавшихся сарком, особенно при сравнении с хорошо известными картинами сарком у человека, можно заключить, что гистогенез наблюдавшихся нами опухолей различен. Действительно, можно предположить, что ряд полиморфных и частью гигантоклеточных сарком, которые мы наблюдали, является опухолями мышечного происхождения. В некоторых случаях клетки опухоли были тесно связаны с расширенными тонкостенными сосудами типа лакун, представляя, таким

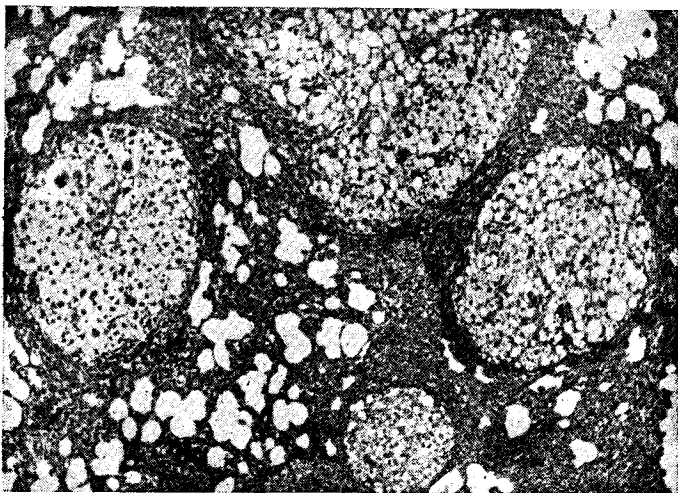


Рис. 4. Злокачественная липобластома, вызванная у морской свинки дибензантраценом. Метастазы в легких.

образом, строение, напоминавшее ангиосаркому. В нескольких случаях рассматриваемые опухоли содержали особенно большое количество гигантских клеток, а местами в них можно было найти лентообразные структуры с кое-где сохранившейся еще поперечной исчерченностью, свидетельствовавшей о том, что мы имели дело с злокачественной рабдомиомой (рис. 5). Наконец, в результате введения дибензантрацена морским свинкам удалось получить весьма своеобразные опухоли, построенные по типу жировой ткани,—злокачественную липобластому (рис. 4), давшую метастазы в легкое и глаз. Таким образом, в результате введения химических бла-

стомогенных веществ мы получили различные разновидности сарком как по морфологии, так и по гистогенезу (рис. 6).

Опухоли, полученные при введении бластомогенных азосоединений, в подавляющем большинстве случаев относятся к первичному печеночноклеточному раку, к так называемой гепатоме (рис. 7 и 8), и по своему строению весьма напоминают первичный печеночноклеточный рак человека. Эти опухоли представляют собой всю гамму

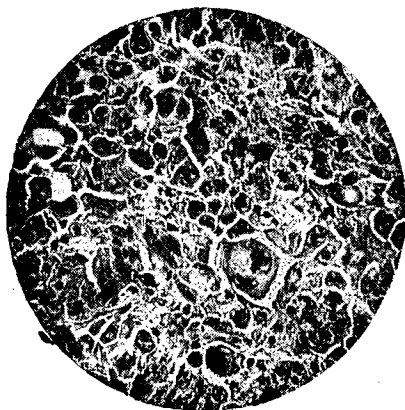


Рис. 5. Опыты с дибензпиреном. Своеобразная крупноклеточная полиморфная саркома, происходящая из поперечнополосатой мускулатуры: злокачественная рабдомиома.

переходов от, повидимому, доброкачественных множественных первичных аденом печени к типичным злокачественным опухолям, обладающим инфильтративным ростом, разрушающим окружающие здоровые ткани печени и дающим метастазы. Злокачественность полученных первичных опухолей печени была подтверждена и удавшейся перевивкой этих опухолей на других животных того же вида (рис. 9 и 10).

Перевивка опухолей, полученных химическими бластомогенными веществами, была нами осуществлена в ряде случаев. В результате этих перевивок мы получили пять новых штаммов перевиваемых сарком и один штамм перевиваемого рака печени, которые были проведены в нашей лаборатории через десятки генераций. Морфологические исследования перевиваемых опухолей показали, что общее их строение при перевивке сохраняется таким же, каким оно было в исходной опухоли. Последнее особенно ясно показано по отношению к перевиваемому раку печени, который и под кожей продолжает сохранять некоторые черты, характерные для первичных опухолей печени, как, например, образование тяжей в виде печеночных балок, склонность образовывать круглые скопления, несколько напоминающие дольки печени (рис. 10),

характерный вид некрозов с образованием кист. Таким образом, данный перевиваемый штамм представляет собой действительно печеночноклеточную опухоль. Следует осо-

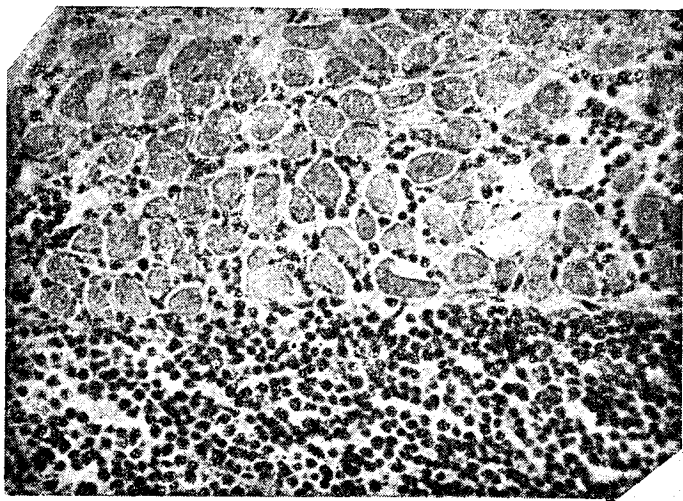


Рис. 6. Первичная отдаленная опухоль зобной железы, вызванная введением дибензпирена под кожу—лимфосаркома, с прорастанием через мышцы грудной клетки.

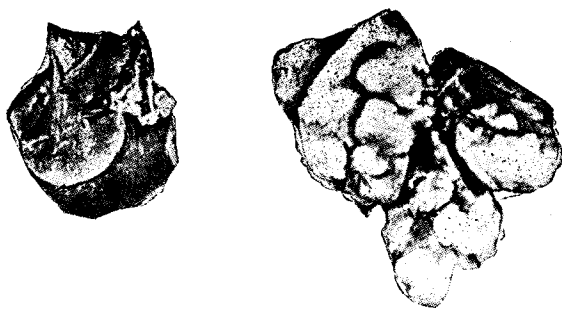


Рис. 7. Множественные первичные опухоли печени, вызванные ортоаминоазотолуолом. Слева — печень нормальной мыши (для сравнения).

бенно подчеркнуть методическое значение получения такого штамма (78), так как он может служить в дальнейшем прекрасным объектом для различного рода морфо-

логических и биохимических работ. При таких работах хорошим контролем могут служить соответствующие исследования нормальной печени мыши.

Несмотря на то, что общая морфологическая структура опухолей при их трансплантации сохраняется, все же в течение перевивки она делается более однородной и склонность к образованию некрозов значительно увеличивается. По ходу перевивок опухолей, первично возникших в ре-

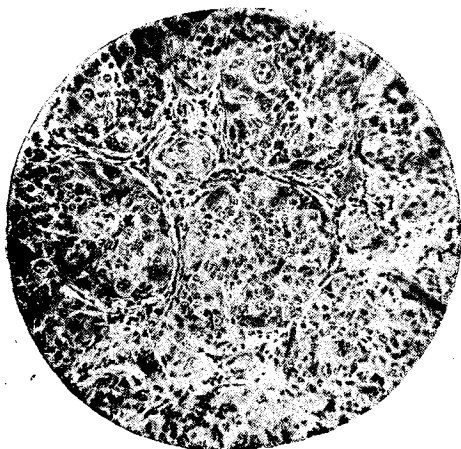


Рис. 8. Серия опытов со смазыванием кожи мышей ортоаминоазотолуолом. Характерное строение гепатомы, которое резко атипично, но напоминает строение печени.

зультате воздействия химическими агентами, мы могли лично убедиться в некоторых закономерностях, обнаруженных уже давно при создании штаммов перевиваемых опухолей, исходя из спонтанных опухолей. Так, например, перевиваемость опухолей значительно повышается в течение первых 5—6 перевивок; перевивки значительно легче удаются на мышах того же штамма, в котором была вызвана первичная опухоль, и т. д.

В связи с результатами, полученными в опытах с химическими бластомогенными веществами, следует остановиться еще на некоторых вопросах более общего характера. Так, например, по вопросу о связи строения вещества с силой его бластомогенных свойств, по которому в литературе имеется уже много данных, в нашей лаборатории были также получены некоторые новые факты. Достаточно указать на то, что уже сравнение результатов отдельных серий опытов показывает, что одни вещества являются „сильными“ бластомогенными агентами, другие же представляют собой „слабые“ агенты. При этом оказывается, что химические вещества одного и того же ряда, например, производные 1:2-бензантрацена, отличающиеся друг от друга весьма малыми различиями

в структуре, могут весьма сильно отличаться степенью своей способности вызывать рак.

Особенный интерес представило подробное изучение действия дибензпирена и его хинона. В то время как дибензпирен является весьма сильным бластомогенным агентом, применение его хинона вовсе не вызвало опухолей. Этот факт говорит о том, что не только метилирование, как это показали английские авторы, но и окисление может играть значительную роль в снижении бластомогенных свойств вещества. Между тем ясно, что именно процессы окисления могут играть особую роль с биологической точки зрения, в частности, и у человека. В связи с последними данными следует привести одно наблюдение, произведенное в нашей лаборатории в самое последнее время и еще не нашедшее дальнейшего своего развития. Дело в том, что при работе с 9:10-диметил-1:2-бензантраценом создано впечатление, что свежеприготовленные растворы этого вещества в растительном масле вызывают опухоли скорее и в большем количестве случаев, чем такие же растворы, постоявшие 2—3 месяца.

Если этот факт подтвердится, может быть, мы сумеем установить возможность снижения бластомогенной активности веществ вследствие изменений, претерпеваемых ими при обычной комнатной температуре на воздухе и на свету, т. е. при медленно идущем окислении.

Говоря об изучении механизма действия химических бластомогенных веществ, нужно остановиться еще на вопросе об их местном действии, в частности, на роли воспаления в возникновении опухолей, вызванных бластомогенными веществами. Систематическое наблюдение за подопытными животными и микроскопическое исследование места введения вещества и возникающих опухолей



Рис. 9. Перевиваемый под кожей рак печени. Видна огромная опухоль.

показало, что здесь не имеет места то резко выраженное, сначала острое, потом хроническое воспаление, которое мы привыкли видеть при действии канцерогенных смол. Так, например, воспалительные изменения в коже, смазываемой бензольным раствором дибензантрацена, ничуть не более, а скорее даже менее выражены, чем при смазывании чистым бензолом, как это имело место

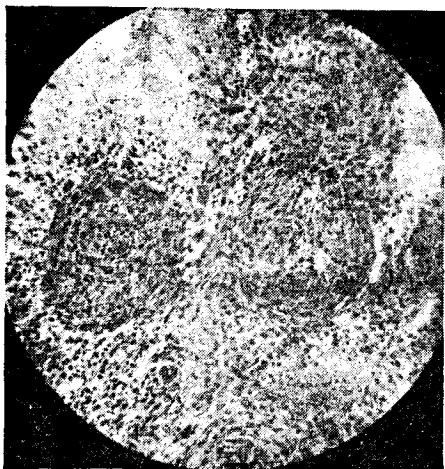


Рис. 10. Деталь микроскопического строения перевиваемого под кожей рака печени, весьма напоминающего строение первичной опухоли (см. рис. 8) и нормальной печени. В ткани опухоли — круглые образования, отдаленно напоминающие дольки печени.

в наших контрольных опытах. В результате подкожного введения дибензантрацена в растительном масле непосредственно после введения вещества вокруг места введения наблюдается острая воспалительная реакция, которая, однако, не более выражена, чем такая же реакция на введение в контрольных опытах одного растительного масла, без канцерогенного вещества. Через несколько дней воспалительная реакция вокруг введенной под кожу капли масла стихает и происходит его инкапсуляция. В дальнейшем наблюдается частичное рассасыва-

ние масла и организация его — олеома постепенно переходит в олеогранулому, но все явления, имеющие место при введении масла с дибензантраценом, ничем не отличаются от того, что имеет место при введении чистого масла. В тех случаях, где было введено масло с дибензантраценом, через 3—3½ месяца можно наблюдать начинающееся разрастание богатой клетками соединительной ткани в одном или в нескольких участках стенки олеомы. Это разрастание представляет начало саркомы. Ни в одном случае при этом нам не пришлось наблюдать никаких признаков воспаления. Скопления разросшихся соедини-

тельнотканых клеток отличались своей однородностью, одноморфностью составляющих их клеточных элементов, которые весьма напоминали мало дифференцированные молодые фибробласты. Ни разу не было отмечено расширения сосудов и какого бы то ни было выхождения из их просветов форменных элементов или плазмы крови. Наконец, совершенно отсутствовало какое бы то ни было созревание вновь разросшейся соединительной ткани, в которой ни разу не удавалось найти ни образования коллагенных волокон, ни организации, сморщивания, уплотнения и т. п. Таким образом, мы можем сказать, что ни в процессе организации олеомы и образования олеогрануломы в результате введения вещества под кожу, ни, что особенно важно, в момент образования саркомы канцерогенное вещество (в данном случае 1:2:5:6-дибензантрацен) не вызвало каких-либо особых воспалительных изменений, в частности, воспалительных разрастаний тканей, которые предшествовали бы образованию опухоли.

Нами были поставлены специальные опыты, в которых 1:2:5:6-дибензантрацен вводился путем лапаротомии кроликам непосредственно в стенку желудка и оказывался под ее слизистой. Многочисленные опыты Хага, Гаршина и его сотрудников и других авторов показали, что введение под слизистую желудка каменноугольной смолы вызывает в ней резко выраженное разрастание эпителия слизистой. Между тем введение заведомо канцерогенного вещества, каким является 1:2:5:6-дибензантрацен, в масляном растворе не вызвало никаких разрастаний эпителия слизистой желудка. Этот факт лишний раз подчеркивает, что те разрастания эпителия, которые наблюдаются в ранние сроки после введения каменноугольной смолы, являются чисто воспалительными разрастаниями, как это справедливо подчеркивает Гаршин. Вместе с тем в противоположность взглядам Гаршина и многих других авторов эти опыты показывают, что резко выраженные атипичные разрастания эпителия воспалительного происхождения могут не иметь никакого отношения к предраковому состоянию. Введение dibenzanthracene в стенку желудка не вызывает в ткани его воспалительных изменений, за исключением небольшой естественной реакции на введение масла, и во всяком случае не вызывает воспалительного разрастания эпителия.

Особенно важно с интересующей нас здесь точки зрения рассмотреть уже упомянутые выше „отдаленные

опухоли“, возникающие вдали от места введения канцерогенного вещества. Здесь отсутствует даже та естественная воспалительная реакция, которая неизменно возникает на месте введения любого вещества и, следовательно, всегда имеет место как в смазываемой канцерогенными веществами коже, так и на месте введения бластомогенных веществ под кожу. На основании весьма большого исследованного нами материала по отдаленным опухолям мы можем с уверенностью сказать, что эти отдаленные опухоли не возникают на месте каких-либо вульгарных или специфических отдаленных воспалительных изменений. Образованию отдаленных опухолей не предшествует воспаление, которое может возникнуть в отдаленной опухоли лишь с течением времени, в результате ее изъязвления и вторичного инфицирования. Таким образом, исследование в наших опытах многочисленных отдаленных опухолей показало, что в их генезе воспалительные изменения, как, впрочем, и следовало ожидать, не играют никакой роли.

В настоящее время мы можем рассмотреть вопрос о значении воспалительных изменений для возникновения опухолей еще на одном объекте—на опухолях, первично возникающих в печени при введении в организм животного ортоаминоазотолуола. В данном случае опухоль также возникает в отдалении от места введения канцерогенного вещества. Оказывается, что первые изменения печени, предшествующие образованию опухолей, заключаются сначала в дегенеративных, а затем в пролиферативных изменениях самих печеночных клеток, эпителия самих печеночных балок, а не в каких-либо воспалительных изменениях со стороны стромы печени. В опытах с азосоединениями мы до сих пор ни разу не наблюдали у мышей цирроза печени. Таким образом, и опыты с ортоаминоазотолуолом говорят против „предракового“ значения воспалительных изменений.

Впрочем, следует заметить, что исследования ряда других бластомогенных веществ, особенно весьма сильных, как метилхолантрен, дибензпирен и особенно 9:10-диметил-1:2-добензантрацен, произведенные нами в самое последнее время, внесли некоторые новые данные в разбираемый вопрос. Так, опыты с 3:4:8:9-добензпиреном показали, что нанесение этого вещества на кожу не только в бензольном растворе, но и в масляном, вызывает большие воспалительные изменения в коже, чем

смазывание ее 1:2:5:6-дибензантраценом. Интересно, впрочем, что произведенное в контрольных опытах смазывание кожи масляным раствором хинона дибензпирена, т. е. вещества, близкого к нему по своей химической структуре, но не обладающего способностью вызывать рак, также привело к воспалительным изменениям, мало отличающимся от таковых, вызванных канцерогенным дибензпиреном. Наиболее сильно выраженные воспалительные изменения в коже наблюдаются при действии самого сильного из испытанных нами канцерогенных веществ—9:10-диметил-1:2-бензантрацена. Все же пока мы не можем еще установить строгого параллелизма между общераздражающим и вызывающим воспаление действием химических агентов и их способностью вызывать опухоли. Следует иметь в виду, что некоторые из испытанных нами химических продуктов, как, например, сульфозезол и эмульсол, о которых речь будет еще ниже, вызывают весьма сильно выраженное воспаление в смазываемой ими коже и при этом являются мало бластоогенными. Конечно, для окончательного решения вопроса о роли воспаления в генезе опухолей потребуются еще ряд исследований, но уже сейчас можно полагать, что роль воспаления в образовании опухолей вовсе не так велика, как это думали раньше, или во всяком случае может иметь другое значение. Если до экспериментальных исследований, произведенных с химически чистыми канцерогенными веществами, на основании ряда клинических наблюдений можно было предполагать, что хроническое воспаление само по себе может явиться предраковым состоянием, то в настоящее время понятие о предраковом состоянии приобретает более специфический характер. Естественно, что уточнение понятия о предраковом состоянии может иметь большое теоретическое и практическое значение. Действительно, если эффект действия бластоогенного вещества реализуется не через воспаление, то можно предположить, что здесь дело идет о более специфическом, более тонком и интимном способе воздействия на живую ткань того же, например, типа, как действие гормонов.

В настоящее время уже нет нужды настаивать на том важном значении, которое приобрело экспериментальное воспроизведение опухолей у животных при помощи различных химических бластоогенных веществ. Успехи, достигнутые в последние годы благодаря этим работам,

широко производящимся во многих лабораториях, достаточно свидетельствуют о значении этой области исследования. Действительно, благодаря длинному ряду работ со смолами различного происхождения, а затем и с химически чистыми бластоогенными веществами удалось выяснить ряд сторон действия веществ, вызывающих опухоли (33, 42, 45, 62). Наиболее важным, однако, нам кажется то, что в результате этих работ изменилось представление о канцерогенном раздражении. Если раньше на основании результатов первых лет работы с химическими канцерогенными агентами казалось, что опухоли возникают в результате неспецифического, общераздражающего действия, например, каменноугольной смолы, то в настоящее время мы различаем канцерогенное и вульгарное раздражение и вынуждены признать наличие особого бластоогенного действия, далеко не всегда совпадающего с общетоксическим или местным раздражающим действием исследуемого вещества. Вместе с представлением об особом бластоогенном действии некоторых агентов создано совершенно новое понятие о канцерогенных веществах. Уже сравнение силы канцерогенного действия различных смол, несколько отличавшихся друг от друга по своему химическому составу, вызвало предположение, что опухоли вызываются определенными составными частями смолы, — таким образом зародилась мысль о бластоогенных веществах. Работы же последнего десятилетия наполнили это представление конкретным содержанием, так как были открыты и получены в химически чистом виде вещества, вызывающие опухоли.

В настоящее время известно уже большое количество таких веществ, которые, с одной стороны, представляют весьма важный и интересный объект изучения, с другой же — являются неоценимым методом для экспериментального разрешения ряда вопросов патогенеза опухолей. Эти исследования имеют двойное значение: они могут осветить многие стороны патогенеза опухолей и вместе с тем могут подчас ответить на некоторые непосредственные практические вопросы. Перейдем к исследованиям в последнем направлении.

Работа с химическими канцерогенными агентами показала, что латентный период, проходящий от момента введения вещества до появления опухолей, колеблется в зависимости от силы и дозы введенного вещества, но все же обычно равен довольно значительному сроку, дости-

гающему при агентах средней силы (как, например, каменноугольная смола, 1:2:5:6-добензантрацен) $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{5}$ общей наибольшей продолжительности жизни животного. Весьма важно знать, что латентный период в случаях так называемого профессионального рака у человека обычно равен также $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{5}$ жизни, т.е. 12—15 годам¹. Приведенное сопоставление свидетельствует о возможности использовать эксперимент для профилактики профессионального рака. Действительно, если какой-либо продукт, вводимый в обиход, внушает подозрение в отношении способности вызывать опухоли, во-время поставленный эксперимент может помочь выяснению вопроса задолго до истечения периода экспозиции и латентного периода у человека. Переносить же общие закономерности, полученные в опытах с животными, на человека мы считаем себя вправе в данном случае потому, что в основе всех наших экспериментов лежат наблюдения над профессиональным раком человека и, следовательно, они являются лишь дальнейшим развитием изучения патологии человека. Из изложенного ясно, какое значение имеет исследование некоторых продуктов, произведенное в этом направлении в нашей лаборатории. Перейдем к результатам этих исследований, разбив их на три группы: 1) работы со смазочными маслами, 2) с азосоединениями, 3) с углеводородами.

К первой группе относится изучение сульфифрезола (37) и только что законченное исследование эмульсола (71). Оба эти продукта являются так называемыми охлаждающими смесями и употребляются в металлообрабатывающей промышленности при работе на быстро вращающихся станках. В процессе работы охлаждающая смесь разбрызгивается и попадает на открытые части тела рабочего, а также может пропитывать его одежду. Давно известны дерматиты, связанные с действием охлаждающих смесей. В состав рассматриваемых продуктов входят минеральные масла нефтяного происхождения. До сих пор считалось, что продукты нефтяного происхождения либо вовсе не вызывают опухолей, либо во всяком случае весьма мало канцерогенны. Но так как эти последние данные относятся главным образом к бакинской нефти, а в настоящее время у нас в СССР приходится

¹ См., например, Ш а б а д, Профессиональный рак, Врачебная газета, № 6, 1931.

иметь дело с нефтями различного происхождения, в частности, с новыми, еще мало изученными нефтями, мы считали необходимым произвести исследования сульфофрезола и эмульсола в отношении возможности наличия у них бластомогенных свойств. Оказалось, что оба испытанных продукта в результате длительного смазывания ими кожи мышей вызывают резко выраженный дерматит. Кроме того, сульфофрезол вызвал в 25—45% случаев папилломы, а в 7—12% случаев — рак на месте смазывания. Эмульсол повел к возникновению папиллом лишь в единичных случаях, а рака не вызвал ни разу. Полученные данные свидетельствуют, следовательно, о том, что сульфофрезол является канцерогенным агентом и употребление его может представить известную опасность, а потому естественно стремиться по возможности заменять его другими продуктами, например, хотя бы исследованным у нас же эмульсом.

С практической точки зрения известный интерес представляет исследование и некоторых азосоединений, так как эти вещества могут употребляться как исходный продукт при синтезе различных красителей, а некоторые из них могут служить и сами в качестве красителей, в частности, для пищевых продуктов. В этом отношении следует подчеркнуть (43, 46, 61, 69, 73), что ортоаминоазотолуол вызывает опухоли печени и легких в результате введения его животным не только через рот и под кожу, но и при смазывании им кожи, на которой между тем опухоли не возникает. Таким же свойством, но, повидимому, в меньшей степени, обладает диметиламиноазобензол, являющийся красителем для жиров и известный под техническим названием „буттергельб“. Следует особенно подчеркнуть возможность возникновения опухолей внутренних органов при действии известных химических веществ через кожу, а также то, что на этой последней опухолей не возникает. Такое экспериментальное наблюдение следует иметь в виду при анализе причин некоторых опухолей и у человека, например, при рассмотрении патогенеза так называемого анилинового рака мочевого пузыря.

Что касается углеводов, изучение которых имело значение с практической точки зрения, то здесь следует упомянуть работы по исследованию некоторых производных 3:4:8:9-дибензпирена (38, 52, 53). Действительно, в то время как 3:4:8:9-дибензпирен является весьма

сильно действующим бластомогенным веществом, 5:10-хинон этого соединения является промышленно важным красителем. Было важно проверить биологическое действие этого красителя. В результате ряда опытов, как с длительным смазыванием кожи, так и с введением испытуемых веществ под кожу, оказалось, что ни хинон дибензпирена, ни его воднорастворимые соединения (так называемый индигазол) не вызывают ни рака, ни других опухолей. К этим же работам примыкает экспериментальное исследование свойств бензантрена, служащего исходным и промежуточным продуктом при изготовлении ряда красителей и других продуктов. Оказалось, что это вещество (72) также не вызывает опухолей. Совершенно понятно, что полученные „отрицательные“ результаты имеют большое положительное значение для промышленности и промышленной токсикологии.

Особое место в работе лаборатории за последние два года заняли исследования, посвященные получению и изучению рака внутренних органов. Действительно, до сих пор мы обладали возможностью экспериментально вызывать рак кожи путем смазывания ее различными химическими продуктами или саркому на месте введения этих продуктов под кожу. Между тем с точки зрения клиники и патологии человека, конечно, наибольший интерес представляет экспериментальное получение и изучение рака внутренних органов. В этом отношении, благодаря работам, произведенным в последние годы, мы обладаем рядом возможностей. Во-первых, весьма многие бластомогенные вещества вызывают многочисленные опухоли вдали от места введения вещества, в первую очередь в легких (36). Во-вторых, некоторые бластомогенные вещества, например, азосоединения, вызывают опухоли печени типа гепатомы (43, 61, 73). Наконец, в-третьих, благодаря целой серии работ (40, 54, 55, 56, 57, 66, 68), была выяснена возможность экспериментального получения рака шейки матки путем введения в половые пути мышей-самок тампонов с канцерогенным химическим продуктом.

Выше мы уже не раз упоминали о получении опухолей вдали от места введения канцерогенных веществ, в частности, в коже, в сальных железах, в легких, в слюнной железе (рис. 6) и т. д. Таким образом, можно сказать, что некоторые бластомогенные вещества могут вызывать различные опухоли внутренних органов. Однако эти опыты

не представляют собой метода, позволяющего закономерно, по нашему желанию вызывать определенные опухоли внутренних органов, так как возникновение опухолей во внутренних органах представляет собой явление в известной степени случайное. Более надежным методом вызывания опухолей внутренних органов является введение некоторых определенных бластомогенных веществ, как, например, азосоединений. Действительно, например, ортоаминоазотолуол вызывает появление опухолей в первую очередь именно в печени, и эти опыты, таким образом, могут быть использованы в качестве метода исследования условий возникновения рака печени. Интересно, что, по литературным данным (Киносита), некоторые другие вещества той же группы азосоединений или близкие к ним могут вызывать опухоли других внутренних органов, как, например, мочевого пузыря, желудка. Напрашивается мысль, что та или иная органотропность бластомогенного вещества может зависеть от той или иной его химической структуры. Впрочем, следует иметь в виду, что такая мысль нуждается еще в экспериментальной разработке и подтверждении на большом материале. В настоящее время в нашей лаборатории закончены опыты с одним из веществ, которые, по Киносита, могут вызывать опухоли желудка,—с так называемым кетоном Михлера. Несмотря на то, что эти опыты длились около двух лет, нами, в противоположность Киносита, опухолей желудка не получено (81).

Наконец, третьей возможностью экспериментального получения опухолей внутренних органов является непосредственное введение в тот или иной орган различных бластомогенных веществ. В этом направлении за последние годы в нашей лаборатории был произведен ряд исследований, ставивших себе задачей экспериментальное получение рака шейки матки. В результате этих опытов, действительно, удалось разработать метод получения у мышей экспериментального рака шейки матки как при помощи каменноугольной смолы, так и дибензпирена, вводимых ватными тампонами. При этом была прослежена вся цепь морфологических изменений, предшествующих раку, и, таким образом, было внесено много нового в конкретное содержание понятия о предраковом состоянии шейки матки. Экспериментальное получение рака шейки матки у мыши (рис. 11 и 12) имеет тем большее значение, что спонтанно рак шейки матки

у мышей не встречается вовсе и что получить его удалось лишь с большим трудом и в небольшом числе случаев. Оказалось, что одновременное введение под кожу „тампонируемых“ мышей фолликулина и даже чистого растительного масла способствует возникновению рака шейки матки на месте непосредственного приложения канцерогенного агента. Вместе с тем введение такого

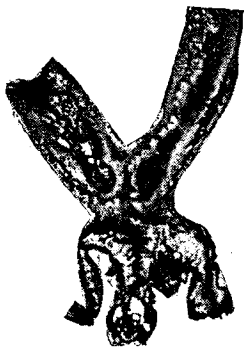


Рис. 11. Введение канцерогенной смолы тампонами во влагалище при одновременном введении фолликулина под кожу.

Рак шейки матки.
Фронтальный разрез.
Увеличение лупой.



Рис. 12. Тот же случай. Видно начало рака, исходящего из резко утолщенного многослойного плоского эпителия, покрывающего шейку матки.

раздражающего агента, как „формалиновое масло“, не вызвало ни рака, ни предраковых изменений эпителия.

Таким образом, результаты опытов, направленных к получению экспериментального рака шейки матки, показали значение в его генезе комбинированного действия различных агентов (в частности, таких, которые, как, например, фолликулин, могут возникать и в организме) и тем значительно приблизили результаты экспериментов к данным клинической патологии.

О значении комбинированного действия экзогенного и эндогенного агента в генезе рака говорит не только возможность получения рака шейки матки путем одновременного введения в организм канцерогенного вещества и фолликулина, но и тот весьма интересный факт, что

введение тампонов с дибензпиреном в половые пути кастрированных мышей-самок не вызвало образования рака (82). Этот факт с несомненностью указывает на значение в качестве эндогенного бластомогенного фактора определенного „полового режима“ животных. Вместе с тем о значении полового режима прямо свидетельствуют результаты опытов, показавших, что папилломы и рак кожи у мышей, которых смазывали каменноугольной смолой, возникают раньше и в большем количестве в том случае, когда самки провели всю свою жизнь без самцов, в противоположность несколько меньшему числу опухолей, возникших у самок, сидевших с самцами (30). Приведенные данные показывают, что в настоящее время большое внимание следует посвятить изучению роли женских половых гормонов и других, вызывающих течку, химических веществ (эстрогенных веществ) в развитии опухолей.

В настоящее время в нашей лаборатории производится ряд исследований в этом последнем направлении. Прежде всего представлялось необходимым выяснить возможность эстрогенных свойств некоторых канцерогенных веществ, которые на основании опытов английских авторов (Кук, Доддс) считались несомненно доказанными, по крайней мере для 3:4-бензпирена. На основании наших исследований оказалось (59), что, вопреки распространенному до сих пор на основании исследований английских авторов мнению, ни одно из испытанных веществ, в том числе и бензпирен, не обладает эстрогенными свойствами. С другой стороны, большой интерес представляло исследование возможных бластомогенных свойств некоторых синтетических эстрогенных веществ. Дело в том, что на основании исследований Лакассаня можно считать твердо установленным, что введение больших доз фолликулина может вызывать у мышей злокачественные опухоли. Оставалось, однако, под вопросом, действует ли в данном случае фолликулин как хронический раздражитель полового аппарата, благодаря своему мощному эстрогенному действию, или же особое значение имеет введение в организм больших количеств сложных, высокомолекулярных стероидов, одним из которых является фолликулин. Нам удалось подойти к выяснению этого вопроса, поставив опыты с новым синтетическим эстрогенным веществом—полианолом, приготовленным у нас в СССР (Максимов, Москва). Полианол по своему химическому строению является значительно более простым ве-

ществом, чем фолликулин, и не может быть отнесен к стеринам. Оказалось, что введение больших доз полианола вызывает у мышей, как самок, так и самцов, резко выраженные изменения эпителия половых органов— влагалища, матки, молочных желез, предстательной железы, заключающиеся в метаплазии и гетеротопии эпителия. Однако до сих пор мы ни в одном случае не наблюдали развития опухолей под влиянием полианола (77, 83). Приведенные данные имеют большое практическое значение, так как полианол может явиться препаратом, заменяющим фолликулин в медицинской практике. С теоретической же стороны весьма интересно, что эстрогенное вещество, отличающееся по своему строению от фолликулина, по полученным нами по крайней мере до сих пор результатам не вызывает опухолей. Это может свидетельствовать о том, что в бластомогенном действии фолликулина известную роль играет само строение этого вещества, а не его физиологическое действие.

Заканчивая настоящую главу, мы видим, как по логике научного исследования нам пришлось перейти от изучения экзогенных бластомогенных веществ к рассмотрению некоторых веществ, могущих возникать в организме, как, например, женских половых гормонов. Мы показали значение в генезе рака комбинированного действия экзогенных и эндогенных факторов, в частности, тех же женских половых гормонов. Все это, естественно, направляет нашу мысль от изучения экзогенных бластомогенных веществ к поискам таких же эндогенных веществ, которые могли бы возникнуть в организме животного и человека и послужить причиной „спонтанного“ возникновения опухолей.

ЭНДОГЕННЫЕ БЛАСТОМОГЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

В результате анализа способа действия бластомогенных веществ на основании наших опытов можно заключить, что эти вещества могут оказывать общее, отдаленное действие, что локализация эффекта этого действия может быть ограничена определенными органами или системами тканей, что некоторого изменения в структуре этих веществ достаточно, чтобы изменить характер их действия, наконец, что местное действие их осуществляется, по видимому, не через воспаление и является до известной степени специфичным. Нетрудно заметить, что все перечисленные стороны характера действия изучаемых

нами веществ сближают их с некоторыми „веществами роста“, могущими возникать в организме, в частности, с половыми гормонами.

С другой стороны, литературные данные, особенно самого последнего времени, представляют ряд косвенных, но весьма веских данных в пользу такого сближения. Сюда относятся и близость общей химической структуры половых гормонов и канцерогенных веществ (16 и 18), и возможность получить некоторые разрастания или по крайней мере метаплазию эпителия в результате введения больших доз половых гормонов и т. д. Здесь же можно указать и на выполненные в нашей лаборатории исследования, которые показали, что даже изменения полового режима могут влиять на течение дегтярного рака у мышей-самок (30), что частота метастазов переносимой эрлиховской карциномы у мышей подвержена сезонным колебаниям и значительно выше весной и в начале лета, чем осенью и зимой (32)¹, что, наконец, введение каменноугольной смолы самкам через половые пути вызывает у них, наряду с аденомами сальных желез, много раковых опухолей молочных желез (23).

Мы не можем здесь дольше останавливаться на этом вопросе, но и приведенного достаточно, чтобы показать, как постепенно возникало и крепло предположение о близости половых гормонов, и вообще, стероидов и бластомогенных веществ, и, следовательно, о возможности возникновения последних в самом организме. С другой стороны, ряд предыдущих наших работ, вначале со смолой, а затем и с химически чистыми веществами, показал, что одни и те же опухоли, например, аденомы легких или рак молочных желез, могут в одних случаях сравнительно редко возникать самопроизвольно, в других же случаях со значительно большей частотой вызываться бластомогенными агентами. Естественно, у нас возникло предположение, что в последнем случае дело идет о своеобразном комбинированном действии внешнего и внутреннего бластомогенного агента, а может быть, и о суммировании экзогенных и эндогенных бластомогенных веществ. В таком случае истинная природа эксперимен-

¹ В связи с этой работой следует указать, что произведенный специально разбор историй болезней (Цымбал) показал, что у человека нельзя отметить влияния сезонного фактора на рецидивы рака, в частности, рака грудной железы у женщин.

тальных и самопроизвольных опухолей была бы одинакова— и те, и другие явились бы результатом действия химических бластомогенных веществ.

Два факта, опубликованных в самые последние годы, особенно укрепляют предположение о возможности существования эндогенных бластомогенных веществ,— это доказательство бластомогенного действия холантрена и метилхолантрена, веществ, близких по структуре к желчным кислотам и из них искусственно приготовленных (Кук, Киннеуэй, Файзер и сотрудники), и получение Лакассанем рака молочных желез у мышей, даже у самцов, введением огромных доз фолликулина. Вместе с тем оба эти факта никак не могут считаться доказательствами разбираемого предположения, которое нуждается в прямой экспериментальной проверке.

В нашей лаборатории в развитие вышеизложенных данных и была сделана попытка доказать возможность существования в организме человека эндогенных бластомогенных веществ. Предполагая, что эти вещества могут оказаться до известной степени близкими к уже известным химическим веществам, вызывающим опухоли, мы решили для извлечения их применить бензол — испытанный растворитель ряда бластомогенных углеводов. На основании приведенных выше данных об отдаленных опухолях у животных, которым вводились эти углеводороды, мы предполагали возможность нахождения эндогенных бластомогенных веществ вне опухоли и потому в первую очередь попытались извлечь их из не пораженного опухолью органа ракового больного. Естественно было начать исследование с печени — органа, несомненно, имеющего отношение к обмену стеринам.

В 1937 г. нам удалось получить первые положительные результаты (17, 20, 35). Бензольная вытяжка из печени женщины, умершей от рака желудка, была введена под кожу мышам, и через 9—16 месяцев после первого введения у всех 8 мышей, переживших 9 месяцев опыта, возникли те или иные опухоли. При этом у 6 животных имелись множественные первичные опухоли, у 5 они были злокачественными, у 3 они возникли на самом месте введения. Длительный латентный период, характер опухолей, их многообразие и множественность,— все совершенно напоминало опухоли, получаемые в результате введения химических бластомогенных веществ, с которыми мы работали до сих пор. Появление в этой серии

опытов отдаленных опухолей, в том числе 3 злокачественных, как и в опытах с дибензантраценом и ему подобными веществами, говорило против значения местного неспецифически раздражающего действия.

Таким образом, на основании приведенного опыта можно было полагать, что дано первое прямое экспериментальное доказательство предположения о возможности существования эндогенных бластомогенных веществ в организме человека вне раковой опухоли.

Если в 1937 г. нам удалось получить первое прямое экспериментальное доказательство возможности нахождения эндогенных бластомогенных веществ в организме человека вне раковой опухоли, то за истекший с тех пор период времени удалось накопить значительный экспериментальный материал, который позволяет сделать уже некоторые совершенно определенные выводы (35, 41, 48, 49, 50, 51, 75).

В настоящее время нами обработаны результаты уже сравнительно большого количества опытов, в которых мышам были введены под кожу приготовленные при помощи бензола экстракты из печени и желчи людей, умерших от рака. Печень была взята в 41 случае у людей, умерших от злокачественных опухолей различной локализации. В 14 случаях дело шло об умерших от рака желудка, в 6 случаях—от рака легких, остальные локализации рака были представлены единичными случаями. В 3 случаях материал был взят у людей, умерших от генерализованного саркоматоза. Кроме того, в 6 случаях была исследована желчь, взятая из желчного пузыря у трупов людей, умерших от рака. В качестве контроля были исследованы таким же образом приготовленные экстракты из печени 26 человек, умерших не от рака. Эти последние были примерно того же возраста, что и раковые больные. В 12 случаях дело шло о смерти от пневмонии, в 9 случаях—от сердечно-почечных заболеваний, в нескольких случаях имели место судебно-медицинские вскрытия по поводу уличной травмы. Всего было поставлено 70 серий опытов на 537 мышах, из которых 318 мышей происходили из нашего лабораторного штамма Р.—В., хорошо изученного в отношении спонтанных опухолей. Мы не можем здесь подробно останавливаться на полученных результатах¹ и в качестве иллюстрации

¹ Подробнее см. Архив биологических наук, т. 58, в. 3, 1940.

приведем лишь одну таблицу (стр. 68—69), в которой сопоставлены данные об опухолях, полученных на мышах штамма Р.—В., а также ряд микрофотограмм (рис. 13—18).

Как видно из таблицы и рисунков, бензолные экстракты из печени и желчи людей, умерших от рака, при подкожном введении вызывают у мышей различные опухоли: как злокачественные, так и доброкачественные, как на самом месте введения, так и, чаще всего, вдали от него. Локализация, морфология и частота этих опухолей совершенно такие же, как и при введении экзогенных химических агентов. Число опухолей, наблюдавшихся при введении экстрактов из печени раковых больных (в процентном отношении), в 5—10 раз больше того количества опухолей, которые могут встречаться у мышей спонтанно, что проверено нами на достаточно большом материале (634 мыши нашего контрольного штамма Р.—В.). Способностью вызывать опухоли обладают экстракты из печени при различных видах и локализациях злокачественных опухолей как у мужчин, так и у женщин—при раке желудка, раке бронхов, различных саркомах и т. д. Следует подчеркнуть, что в большей части наших опытов были испытаны экстракты из печени, не содержавшей метастазов опухолей. Больше того, оказалось, что экстракты, приготовленные из печени с большим количеством метастазов, т. е. главным образом из самой опухолевой ткани, вызывают значительно меньше опухолей у мышей, чем экстракты из ткани печени без метастазов.

В связи с только что приведенными фактами возникает предположение о том, что обнаруженные нами бла-



Рис. 13. Введение под кожу бензольного экстракта из печени людей, умерших от рака. Над левой задней лапой, на месте введения—саркома. В правом легком—крупная первичная опухоль—аденокарцинома.

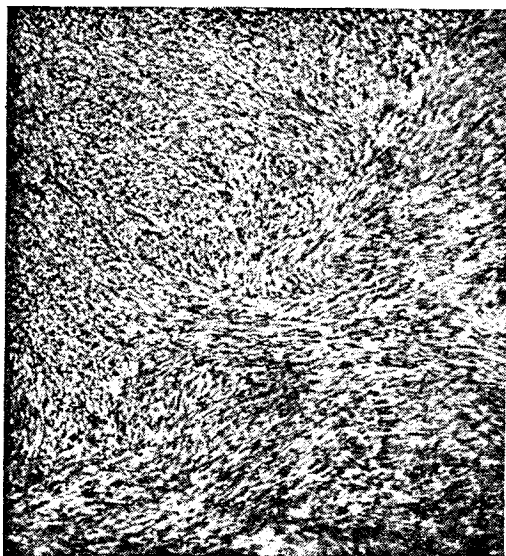


Рис. 14. Веретенообразноклеточная саркома на месте введения экстракта.

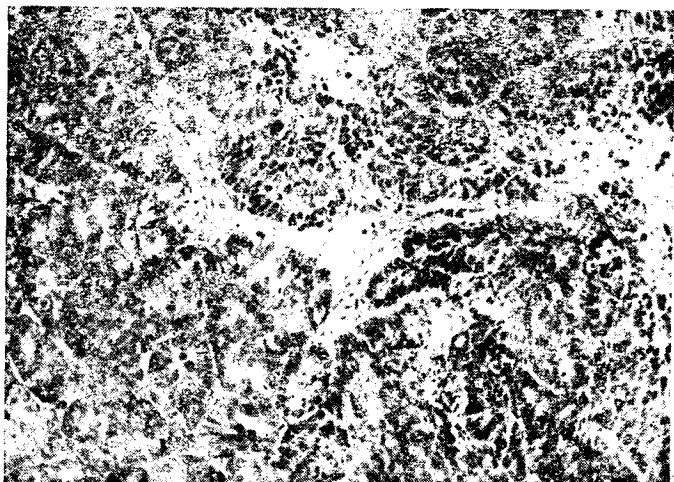


Рис. 15. Опыты с экстрактами из печени людей, умерших от рака; общее микроскопическое строение рака, полученного на месте введения.

стомогенные вещества вряд ли продуцируются самой опухолевой тканью. Для проверки этого предположения в нашей лаборатории были поставлены опыты, в которых был исследован бензолный экстракт из печени мышей, которым перевивалась эрлиховская карцинома. Оказалось, что введение такого экстракта ни в одном случае не вызвало у мышей опухоли. Таким образом, в настоящее время мы можем полагать, что интересующие нас бластомогенные продукты, найденные вне опухоли, повидимому, и не продуцируются ее тканью.

На основании всех наших опытов можно считать уже твердо установленной возможность нахождения в теле человека бластомогенных веществ, которые были впервые обнаружены в нашей лаборатории в 1937 г. В 1940 г. наши результаты нашли полное подтверждение в не-



Рис. 16. Те же опыты; отдаленная аденома кожи (из слюнных желез).

скольких других лабораториях (Хайджер — Лондон, де Линьерис — Иоганнесбург, Штейнер — Чикаго).

В настоящее время обоснованное этими опытами представление об эндогенных бластомогенных веществах развивается дальше в нескольких направлениях. Так, например, нами установлено, что экстракты из печени людей, умерших не от рака, а от других заболеваний, вызывают у мышей значительно меньше (в 2—4 раза) опухолей, чем экстракты из печени людей со злокачественными опухолями. Все же и „нераковые“ экстракты вызывают некоторое количество опухолей, большее во всяком случае, чем то, которое может встретиться спонтанно у мышей нашего штамма. Развитие опухолей у мышей в результате воздействия экстрактов из печени людей, умерших не от злокачественных опухолей, а от других болезней, можно объяснить с двух противоположных точек зрения. С одной стороны, можно представить себе, что в организме каждого человека медленно и постепенно, в течение, может быть, всей жизни или определенного ее периода, напри-

мер, после 35—40 лет, возникают бластоогенные вещества, которые, однако, не проявляют своего действия, пока их сравнительно мало, или вследствие недостаточного образования их, или вследствие соответствующего их разрушения, выведения и т. д. С другой стороны, можно думать, что среди тех „нераковых“ людей, печень которых послужила для изготовления экстрактов, было несколько „потенциально раковых“ субъектов, т. е. таких, которые заболели бы и умерли через несколько лет от рака, если бы они не погибли от других болезней. В настоящее время мы не можем еще решиться поддержать ту или иную из представленных возможностей.

Во всяком случае остается несомненным, что экстракты из печени людей со злокачественными опухолями вызывают значительно больше опухолей, особенно злокачественных, чем экстракты из печени людей, умерших от других заболеваний. Эти экстракты содержат извлеченные из тела человека бластоогенные вещества.

В самое последнее время мы закончили новую серию опытов на 212 мышах, которым вводился также бензольный экстракт, но не из печени, а из ткани легких больных, умерших от рака и других заболеваний (79). При этом получились результаты, подобные тем, какие мы наблюдали при введении экстрактов из печени. Это обстоятельство говорит за то, что печень не является единственным местом, где можно обнаружить в теле человека бластоогенные вещества, и заставляет расширить круг наших исследований.

В настоящее время мы еще не знаем химической природы эндогенных бластоогенных веществ. Однако на основании наших опытов можно уже сказать, что они растворимы в бензоле, обладают значительной химической стойкостью и, повидимому, не относятся к омыляемым соединениям, т. е. сравнительно близки к фракции холестерина. Последнее предположение основывается на данных проводимых в настоящее время опытов с неомыляемой фракцией бензольного экстракта из печени больных, умерших от рака, так как в одном случае нам удалось уже получить саркому у мыши на месте введения этой неомыляемой фракции (84).

Предположение о том, что эндогенные бластоогенные вещества относятся к неомыляемым соединениям, заставляет обратить особое внимание на возможные превращения различных стеринов, особенно под влиянием

таких факторов, как лучистая энергия. Последнее направление исследования особенно важно в связи с анализом патогенеза так называемого лучевого рака — опухолей, возникающих как у животных, так и у человека под влиянием рентгеновских лучей, радия, ультрафиолетовых лучей и т. д. В связи с этим следует упомянуть, что в нашей лаборатории (65) была показана возможность превращения холестерина под влиянием ультрафиолетового облучения в своеобразный новый продукт, обладающий рядом новых свойств, не присущих холестерину:

изменение цвета, точки плавления, спектра поглощения, флюоресценции, появление свойства чернить фотографиче-



Рис. 17. Те же опыты; отдаленный рак нижней челюсти с прорастанием в мышцы языка.



Рис. 18. Те же опыты; первичная крупная опухоль печени — гепатома.

скую пластинку и т. д. Наконец, здесь же можно отметить некоторые данные, которые касаются количества холестерина в крови мышей, подвергаемых действию бластомогенных веществ. Оказалось, что в начале смазывания кожи бластомогенными веществами, а также при уже возникших у них опухолях и при перевиваемых злокачественных опухолях количество холестерина в крови у мышей не меняется. Между тем в период возникновения у них опухолей, т. е. соответственно стадии папиллом, количество холестерина в крови значительно возрастает (80). Эти последние данные могут указывать на происходящие при возникновении опухолей сдвиги в обмене стеринам.

Таким образом, мы видим, как изучение действия химически чистых экзогенных искусственных бластомогенных веществ привело нас через исследование механизма их действия и ряда весьма важных сторон патогенеза опухолей к вопросу о естественных эндогенных бластомогенных веществах, к проблеме этиологии опухолей. На основе полученных фактов был высказан ряд суждений и по некоторым основным вопросам теоретической онкологии (4, 16, 25, 28, 33, 47, 70, 85, 87).

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ФАКТОРЫ

Изложенные до сих пор данные касаются лишь одного ряда исследований, произведенных в лаборатории и направленных к изучению этиологии и патогенеза рака. Вместе с тем естественной была попытка провести другой ряд исследований по систематическому изучению факторов, задерживающих рост или даже предотвращающих возникновение опухолей. Такие исследования, с одной стороны, должны были способствовать изучению патогенеза и этиологии опухолей, с другой же стороны, дать ценные практические результаты. Для четкости терминологии следует иметь в виду, что факторы, задерживающие рост опухолей, мы будем называть антибластическими, а факторы, которые могли бы предотвратить возникновение опухолей, следует назвать антибластомогенными. Произведенные до сих пор в нашей лаборатории исследования касаются пока главным образом антибластических факторов.

Уже сравнительно давно стало известно, что введение ткани некоторых органов, например, селезенки, задерживает рост перевиваемых опухолей. Многочисленные работы (см., например, у Фикера, Мэзена и др.) были направлены к получению тех или иных органопрепаратов, способных оказать задерживающее действие на рост опухолей. В нашей лаборатории мы занялись систематическим исследованием антибластических свойств ткани селезенки, а в дальнейшем и крови, что нашло свое отражение в ряде работ (6, 7, 8, 9, 11, 13, 22, 24, 39, 86). Сначала в разных вариантах опыта было подтверждено, что ткань селезенки нормального животного действительно оказывает задерживающее влияние на рост перевиваемых опухолей как при совместном, так и при отдельном введении ее с опухолью (6). В даль-

нейшем рядом исследований (6, 7, 8) был установлен и подробно изучен совершенно новый факт. Оказалось, что ткань селезенки животных, у которых уже развились перевиваемые опухоли, как карциномы, так и саркомы, а также различные злокачественные спонтанные опухоли (22), утрачивает присущие ей в норме антибластические свойства.

Таким образом, уже с самого начала исследования было выдвинуто значение той биологической пробы, которой является совместная перевивка опухоли с тканью селезенки. В дальнейшем выяснилось, что при смазывании смолой изучаемые свойства ткани селезенки утрачиваются весьма рано (7), а введение дибензантрацена самого по себе заметно на них не влияет. Однако исследуемые свойства селезеночной ткани утрачиваются при возникновении вызванной дибензантраценом саркомы (13). На примере этих исследований стала намечаться возможность разграничения антибластических факторов, имеющих отношение к уже „готовой“ опухоли, от пока еще гипотетических „антибластомогенных“ факторов.

Опыты с введением дибензантрацена в масле и контрольные опыты с чистым маслом, а также последующие исследования (24) показали, что введение некоторых липидов уничтожает изучаемые свойства ткани селезенки. Напрашивается предположение, что утрата антибластических свойств ткани селезенки животных с опухолями зависит от жиров и липоидов—продуктов распада опухоли. Специальные опыты (24) показали, что ткань селезенки мышей, которым под кожу вводился экстракт липидов опухоли (эрлиховской карциномы), утрачивает свои антибластические свойства. Между тем введение под кожу других продуктов, например, различных белков, не нарушает изучаемых свойств селезеночной ткани, а „блокада“ селезенки прижизненным введением некоторых коллоидных красок эти свойства уничтожает. Таким образом, можно думать, что в течение развития или вследствие развития и распада опухоли происходит своеобразная „блокада“ селезенки, а может быть, и всей ретикуло-эндотелиальной системы, продуктами липидного характера. С таким предположением до известной степени гармонируют данные, полученные с экстрактами из ткани селезенки (9)—„очистка“ экстракта бензолом повышает его антибластическое действие.

Изложенные данные приводят к ряду новых вопросов, разработка которых является еще делом будущего. Однако и полученные результаты позволяют, например, составить представление о таком принципиально важном вопросе, как вопрос о специфичности действия некоторых антибластических факторов и о ее границах. Повидимому, изучаемые антибластические факторы имеют значение лишь при наличии в организме уже „готовой“ опухоли и, вероятно, не имеют отношения к ее возникновению, по крайней мере под влиянием испытанных бластомогенных веществ.

Ткань селезенки является не единственным „фондом“ антибластических факторов — они имеются, например, и в крови, — но ткань далеко не всякого другого органа снижает прививаемость опухолей, — так, например, ткань печени и мышцы этим свойством не обладает (13). Ткань селезенки (и, повидимому, кровь) другого вида животных действует несколько слабее, чем гомологичная, но все же оказывает задерживающее влияние на рост опухолей (9, 13, 39).

В 1937 г. в нашей лаборатории началось исследование антибластических свойств крови (39). Оказалось, что и кровь, как и ткань селезенки, обладает способностью несколько задерживать рост перевиваемых опухолей, если она примешана к ткани их во время перевивки. Между тем кровь, взятая от животных с уже развившимися опухолями, оказывается утратившей свои антибластические свойства. Эти исследования еще не закончены, но уже сейчас выяснилась возможность изучать антибластические свойства животных тканей и утрату их на примере именно крови, что представляет большие методические преимущества и сулит интересные теоретические, а может быть, и практически важные результаты. Естественно было попытаться использовать эти факты для того, чтобы подойти к диагностике рака у человека. Работы в этом направлении дали уже определенный результат (39, 44, 86). Оказалось, что сыворотка крови здоровых людей, будучи примешана к перевиваемой опухоли мыши (карциноме Эрлиха), задерживает рост ее, в то время как примесь сыворотки больного раком не только не тормозит развития перевиваемой опухоли, но иногда даже стимулирует его. В настоящее время эта работа продолжается совместно с Ленинградским онкологическим институтом (дир. — Н. Н. Петров) с целью выяснить клиническую диагностическую ценность предлагаемой биологической пробы (86).

Наконец, к этой же группе исследований антибластических факторов относится изучение влияния спленэктомии (58) на развитие опухолей, вызываемых химическими канцерогенными агентами—каменноугольной смолой (рак) и 1:2:5:6-добензантраценом (саркома). Оказалось, что у спленэктомированных мышей как рак, так и саркома возникают в несколько большем числе случаев и в более ранние сроки, чем у контрольных животных. Таким образом, при возникновении опухолей под влиянием химических агентов, кроме антибластомогенных факторов, некоторую роль, повидимому, могут играть и антибластические влияния.

Помимо поисков антибластомогенных факторов, нас по-прежнему интересует изучение уже известных и поиски новых антибластических факторов, т. е. таких воздействий, которые задерживали бы или снижали рост уже существующей опухоли. В этом направлении была сделана попытка воздействовать на перевиваемые опухоли (как карциному, так и саркому) веществами, ускоряющими рост растений, являющимися так называемыми гормонами роста растений, ауксинами. Предпосылкой для этих опытов (63, 64) являлось то, что, по литературным данным, некоторые из этих веществ (например, аценафтен—акад. Шмук, Д. Костов и др.) могут действовать на процесс деления ядер и, следовательно, можно было ожидать либо ускорения, либо замедления роста опухолей в зависимости от различной дозировки применяемого вещества. Однако результаты опытов (63, 64) не подтвердили наших ожиданий: гетероауксин (бета-индолил-уксусная кислота) несколько ускорил рост перевиваемых опухолей, а аценафтен несколько замедлил их развитие, но и в том, и в другом случае отклонения от кривой обычной прививаемости и роста опухолей были настолько незначительны, что не позволили сделать каких-либо определенных выводов.

Сюда еще относятся, например, две работы (15 и 21), касающиеся вопросов терапии экспериментальных опухолей, проведенные совместно с физико-биологическим отделом ВИЭМ и клиникой I ЛМИ и посвященные действию на перевиваемую эрлиховскую карциному мышей электрического поля УВЧ и аммиачных растворов серебра. В обоих случаях были получены отрицательные результаты, но и они имеют большое практическое значение.

Наконец, в настоящее время в нашей лаборатории

продолжаются работы по экспериментальной терапии опухолей и, в частности, рассматриваются с этой точки зрения вещества, которые могли бы повлиять на некоторые специфические стороны тканевого обмена опухолей. Так, в течение последнего времени у нас изучается влияние введения фтористого натрия—вещества, снижающего гликолиз. Оказалось, что подкожное введение фтористого натрия как совместно с перевиваемой опухолью, так и вдали от нее—под кожу другого бока—вызывает резко выраженное снижение прививаемости и торможение роста как карциномы Эрлиха, так и перевиваемой саркомы ДС4. В настоящее время в связи с этими результатами производятся и первые попытки применения фтористых соединений для лечения раковых больных. Следует, впрочем, помнить при этом об общем токсическом действии фтора на организм. В других опытах, производящихся в настоящее время в том же направлении, было испробовано систематическое введение метиленовой синьки—продукта, который может участвовать в ряде окислительных систем. Полученные в этих опытах результаты не являются еще достаточно убедительными, чтобы можно было притти к определенным выводам.

Если все вышеизложенные исследования относятся к изучению антибластических факторов, то в настоящее время в нашей лаборатории начались уже попытки установления возможности существования антибластомогенных факторов.

В этом последнем направлении работа лишь начинается, и мы можем сообщить только о первых шагах по этому пути.

В связи с работами Ландштейнера и других авторов в настоящее время известно, что некоторые химические вещества могут служить антигенами. Естественно, встает вопрос о том, не могут ли и некоторые бластомогенные вещества обладать антигенными свойствами. Мы хотели установить эти свойства, пытаясь воспроизвести у морских свинок феномен кожной аллергии типа феномена Артюса, предварительно вводя животным ряд химически чистых канцерогенных веществ (без растворителя), с разрешением внутрикожной инъекцией весьма малых количеств тех же веществ. Однако эта попытка не увенчалась успехом (60). Тогда мы перешли к подготовке живых (кроликов) соединением ортоаминоазотолуола (вещества,

вызывающего рак печени) (43) с белками бычьей и лошадиной сыворотки крови. Оказалось (74), что в результате такой подготовки в сыворотке кроликов удается обнаружить преципитины, реагирующие специфическим образом не только с тем антигеном, которым велась подготовка (например, с соединением ортоаминоазотолуола с белками бычьей сыворотки), но и с другим антигеном, содержащим то же вещество (например, с соединением

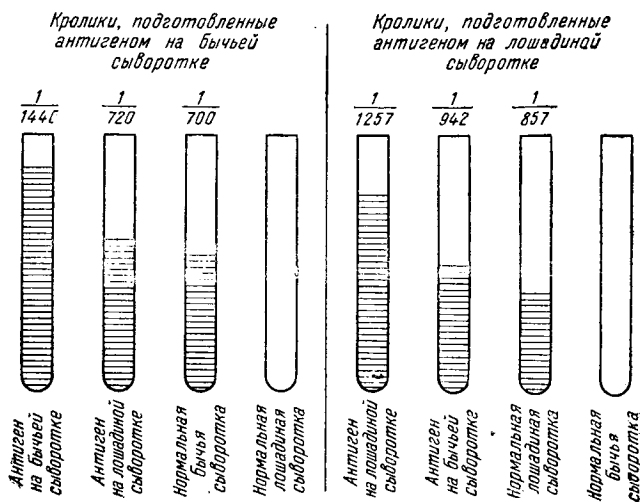


Рис. 19. Сравнительные результаты преципитации.

ортоаминоазотолуола с белками лошадиной сыворотки (рис. 19). Таким образом, было показано, что соединение канцерогенного вещества с белком может обладать антигенными свойствами, специфичными для бластомогенного вещества.

Конечно, изложенные данные представляют лишь начало исследований в совершенно новом направлении и нуждаются в продолжении и дальнейшем развитии. Однако то, что уже получено, показывает принципиальную возможность существования в организме антибластомогенных факторов, т. е. факторов, действующих против химических веществ, могущих вызывать опухоли. Дальнейшее развитие этого направления исследований может привести, с одной стороны, к попыткам воздействовать на химические канцерогенные вещества в организме,

а в дальнейшем, при развитии наших представлений об эндогенных бластомогенных веществах, может быть, и на эти последние. С другой стороны, возможно, что серологические исследования могли бы облегчить поиски бластомогенных веществ в организме путем определения их как антигенов. Высказанных предположений достаточно, чтобы подчеркнуть важность этого нового, недавно предпринятого пути исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Что же дало нам экспериментальное изучение рака в отношении основных наших теоретических представлений об опухолях, а также каково его значение для медицинской практики?

Выше уже было показано, что в некоторых случаях экспериментальный метод позволяет решить задачу, интересующую нас непосредственно с практической точки зрения. Так, например, если в производственных условиях или в быту нам приходится иметь дело с воздействием каких-либо химических агентов, особенно таких агентов, которые по своей химической природе близки к известным химическим канцерогенным веществам, то встает вопрос о том, не могут ли эти агенты приводить к развитию опухолей. Примеры подобного рода исследований приведены нами уже выше. Действительно, с этой точки зрения большое значение может иметь исследование и различных смол, и широко распространенных смазочных смесей, и отдельных минеральных масел, и, наконец, некоторых химически чистых продуктов как класса углеводородов, так и класса азосоединений. Последние две группы веществ могут иметь важное значение в различных отраслях промышленности. Экспериментальное исследование продуктов, подозрительных в отношении возможности вызывания ими рака, может быть произведено на животных, в частности, на мышах, в достаточно краткий срок для того, чтобы во-время предупредить действие таких веществ на человека. Таким образом, экспериментально-онкологические исследования могут сыграть известную роль в профилактике так называемого профессионального или „бытового“ рака человека.

Вместе с тем экспериментальные исследования выясняют и возможные пути воздействия химических канцерогенных агентов на организм. С этой точки зрения,

например, не следует недооценивать возможность получения опухолей внутренних органов в результате воздействия химических веществ на кожу, как это мы, например, видим по отношению к азосоединениям. Встречающиеся в патологии человека случаи так называемого анилинового рака мочевого пузыря у работников некоторых отраслей химической промышленности могут найти объяснение в свете этих новых экспериментальных данных. Больше того, сравнительно-экспериментальные исследования могут указать, какие из промышленно важных продуктов представляют опасность и какие не обладают бластомогенным действием. Выяснение этого вопроса может дать основание к замене одних продуктов другими. Показанная выше зависимость бластомогенного действия от химического строения испытанных веществ может указать и на некоторые возможности обезвреживания таких веществ. С этой точки зрения большую роль могут сыграть результаты экспериментов, показавших, что окисление вещества может вести к утрате его бластомогенных свойств.

Однако практически важные результаты изучения химических бластомогенных веществ не исчерпываются ответом на непосредственные запросы практики. Действительно, для практической деятельности врача значительно большее значение могут иметь те общие установки, которые можно выработать на основании результатов экспериментов. Достаточно указать на то, что лишь благодаря экспериментально-онкологическим исследованиям понятие о предраковом состоянии получило конкретное содержание.

В настоящее время мы твердо знаем, что в течение опыта с применением химических бластомогенных агентов папилломы переходят в рак кожи, аденомы печени часто переходят в злокачественные гепатомы и т. д. Иначе говоря, поведение врача по отношению к целому ряду опухолей, которые в морфологическом отношении представляются доброкачественными, меняется. Многие „доброкачественные“ опухоли должны в настоящее время иначе рассматриваться в связи с возможностью их дальнейшего развития и перехода в злокачественные опухоли. Вместе с тем результаты опытов с химически чистыми бластомогенными веществами позволяют, так сказать, очистить понятие о предраковом состоянии от тех наслоений, которые в нем до сих пор имеются. Хотя до

сих пор мы не можем еще окончательно отрицать роль хронического воспаления в генезе рака, однако уже сейчас ясно, что воспаление не всегда предшествует образованию рака, не составляет необходимого звена в цепи явлений, ведущих к раку.

Исследование антибластических и антибластомогенных факторов имеет также не только теоретическое значение, но представляет и большой практический интерес. Не следует, конечно, думать, что полученные результаты могут быть уже в настоящее время использованы для лечения раковой болезни в целом или уже возникших опухолей. Однако полученные сведения могут иметь значение для выработки дополнительных методов общей терапии, наряду с основными методами лечения рака, которыми попрежнему остаются хирургическое вмешательство и воздействие лучистой энергией. Кроме того, в связи с установленными и вышеизложенными фактами можно пытаться уже в настоящее время использовать полученные нами сведения об антибластических факторах и об утрате их при раке для целей биологической диагностики рака. Возможно, что в результате этих исследований удастся выработать новые биологические пробы, могущие оказать нам существенные услуги в ранней диагностике рака.

Переходя к оценке теоретического значения полученных результатов, следует остановиться на следующем.

Основным фактом является выяснившаяся, благодаря многочисленным экспериментам, возможность вызывать опухоли химически чистыми веществами определенного строения. Различные по своему химическому строению вещества могут вызывать однородные опухоли и вместе с тем одно и то же химически чистое вещество может вызывать различные опухоли. Малейших изменений в химическом строении вещества достаточно для того, чтобы усилить, а в других случаях ослабить или вовсе уничтожить его бластомогенные свойства. При этом показанна выше роль окисления вещества имеет особое значение ввиду возможной близости такого изменения к процессам, разыгрывающимся в организме. Таким образом, уже сопоставление химической структуры бластомогенных веществ с их действием указывает на возможность существования антибластомогенных влияний или факторов.

Возможность получения различных опухолей в результате действия одного и того же химически чистого

вещества ярко демонстрирует единство природы различных опухолей. При этом следует подчеркнуть, что одно и то же химическое вещество может вызывать как рак, так и саркому, как злокачественные эпителиальные, соединительнотканые и другого происхождения опухоли, так и доброкачественные опухоли, например, аденомы легких. В результате действия химических веществ опухоли могут возникать не только на месте первичного приложения этих веществ, но и вдали от него, например, в легких при введении вещества под кожу или в печени при нанесении вещества на кожу и т. д.

Таким образом, одним из главных выводов из опытов с химически чистыми веществами, вызывающими опухоли, является вывод о единстве природы опухолей, различных по своей локализации, происхождению, степени злокачественности, значению для организма и т. д. Вот почему мы вправе называть вещества, вызывающие опухоли, не канцерогенными, как это предлагалось до сих пор, а *бластомогенными*.

Вместе с тем появление множественных первичных опухолей различной локализации и вида указывает на возможность циркуляции бластомогенных веществ по организму и, может быть, их общего действия на организм. В настоящее время мы еще не знаем деталей этого общего действия бластомогенных веществ на организм, в частности, не можем с достаточной точностью учесть значение в этом влиянии поражения некоторых общерегулирующих систем, как, например, нервная система, эндокринная система, мезенхима, сдвигов в обмене веществ и т. д. Однако применение в опыте на животных химически чистых бластомогенных веществ позволит ближе подойти к вопросам такого рода и в будущем осветить многие, пока еще темные стороны патогенеза опухолевой болезни.

При анализе общего действия бластомогенных веществ на организм, помимо специфического их действия, приводящего к возникновению опухолей, следует учитывать еще, как показали наши опыты, в некоторых случаях и возможность неспецифического их действия, особенно ярко проявляющегося в опытах с таким токсическим веществом, как, например, 9:10-диметил-1:2-бензантрацен. Делом будущего является выяснение связи между токсическим действием бластомогенного вещества и его способностью вызывать опухоли.

Наличие общего бластомогенного действия на организм не противоречит тому, что под влиянием действия этих веществ опухоли не везде возникают в одинаковой мере, в одинаковом числе случаев и в одинаковые сроки. Действительно, можно считать установленным, что в любой ткани и в любом органе введение достаточной дозы определенного химического бластомогенного вещества может вызывать опухоль. Однако, повидимому, большое значение при этом имеет и характер введенного вещества, и путь его попадания в тот или иной орган или ткань, и, наконец, состояние тех клеток и тканей, на которые попадает бластомогенный агент. Такое положение дела и объясняет органотропность тех или иных из известных нам бластомогенных агентов. Изучение этой органотропности может помочь подойти к проблеме локализации опухолей, имеющей столь важное теоретическое и практическое значение и в патологии человека.

Исследования химических бластомогенных веществ и способа их действия на организм позволили нам подойти к существеннейшему вопросу этиологии и патогенеза рака, заставив предположить наличие в организме эндогенных бластомогенных веществ. Приведенные выше результаты наших опытов с экстрактами из печени, легких и желчи людей, умерших от рака, впервые показали возможность обнаружения в теле человека бластомогенных веществ. Конечно, это лишь первые шаги по пути выделения в чистом виде химических возбудителей опухолей. Исследование природы бластомогенных химических веществ, возникающих в организме, выяснение причин их образования и установление их действия на живую клетку, поиски факторов, могущих обезвредить эти вещества,— вот обширное поле для исследований, открывающееся в настоящее время.

Вместе с тем результаты современных экспериментальных исследований позволяют коснуться и некоторых общих взглядов на происхождение опухолей. Если в свете этих результатов вспомнить основные взгляды на происхождение опухолей, выраженные в концепциях Вирхова и Конгейма, то мы увидим, как много новых фактов получено в последнее время и как они отразились на наших основных теоретических представлениях. Действительно, взгляды Вирхова на исключительное значение в генезе рака внешнего раздражения, послужившие отправной точкой для большинства совре-

менных экспериментально-онкологических исследований, получили в результате этих исследований такое развитие, что нам приходится пересмотреть и основную концепцию. В настоящее время создано новое представление о бластомогенном раздражении, которое во многом отличается от старых взглядов на этот вопрос. Мы понимаем в настоящее время бластомогенное раздражение не как вульгарное общераздражающее действие любых агентов, а как специфическое воздействие, ограниченное, правда, рядом закономерностей.

Взгляды Конгейма, в основе которых лежало представление о значении внутреннего фактора, превалирующего в генезе опухолей, собственно входят так же, как и взгляды Вирхова, в современное представление о генезе опухолей. Если на основании опытов с химически чистыми веществами в настоящее время можно считать доказанным, что опухоли могут возникать из здоровых до того клеток взрослого организма и что для их возникновения необязательно присутствие эмбриональных зачатков, то все же основная идея Конгейма, заключавшаяся в эндогенном происхождении рака, отчасти подтвердилась. Действительно, в настоящее время при оценке происхождения самопроизвольных опухолей человека и животных мы должны считаться с возможностью возникновения бластомогенных веществ внутри организма.

Таким образом, мы видим, как в результате длительной систематической экспериментальной работы меняются основные теоретические взгляды на рак.

В настоящее время на основе результатов современных экспериментально-онкологических исследований приподнимается завеса над теми процессами, которые могут иметь место в организме до возникновения рака. Можно представить себе, что раковая болезнь в целом начинается с определенного нарушения в обмене веществ, может быть, в обмене стерина, при котором в организме начинают возникать бластомогенные вещества. Возможно, впрочем, что такие вещества образуются и по ходу нормальной жизнедеятельности организма, однако до поры до времени выводятся из него или обезвреживаются разрушением или соединением с другими веществами. Если в организме накапливается достаточное для получения опухолей количество бластомогенных веществ, они могут воздействовать на клетки организма. При этом важнейшим условием, повидимому, является качество и состоя-

Опухоли, наблюдавшиеся у мышей штамма Р.—В.,

Условия опыта	Общее число мышей	Число мышей, переживших 8 месяцев от роду	Мыши с опухолями	
			абс. число	%
Экстракт из желчи людей, умерших от злокачественных опухолей	35 (24 ♂+11 ♀)	26 (19 ♂+7 ♀)	13	37,1—50
Экстракт из печени людей, умерших от рака	179 (107 ♂+72 ♀)	108 (60 ♂+48 ♀)	62	34,6—57,4
Экстракт из печени людей, умерших не от рака	91 (50 ♂+41 ♀)	54 (29 ♂+25 ♀)	13	14,2—24
Контроль. Спонтанные опухоли мышей штамма Р.—В.	634 (304 ♂+330 ♀)	389 (192 ♂+197 ♀)	40	6,3—10,2

Условия опыта	Опухоли челюсти		Опухоли преджелудка		Опухоли
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число
Экстракт из желчи людей, умерших от злокачественных опухолей	1	2,8—3,8	1 (роговая киста)	2,8—3,8	—
Экстракт из печени людей, умерших от рака	4	2,2—3,7	3 (2 роговые кисты, 1 папиллома)	1,6—2,7	6 (5 гепатом, 1 мелко-клеточный рак)
Экстракт из печени людей, умерших не от рака	1	1,09—1,8	—	—	—
Контроль. Спонтанные опухоли мышей штамма Р.—В.	—	—	2 (2 роговые кисты)	0,3—0,5	1 (гепатома)

которым вводились экстракты из печени и желчи

Мыши со злокачественными опухолями		Опухоли на месте введения		Местные и отдаленные опухоли молочных желез		Опухоли кожи и сальных желез	
абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
6	17,1—23	—	—	2	18,1—28,5	5 (1 папиллома, 4 аденомы сальных желез)	14,2—19,1
24	13,4—22,2	6 (3 саркомы, 1 карциносаркома, 2 аденокарциномы)	3,3—5,5	6	8,3—12,2	7 (1 рак кожи, 6 аденом сальных желез)	3,9—6,4
3	3,3—5,5	—	—	—	—	—	—
9	1,4—2,3	—	—	4	1,2—2,03	1 (рак кожи)	0,15—0,26

печени	Опухоли почки		Опухоли легких		Опухоли зубной железы		Примечание
	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	
—	—	—	8 (из них 3 злокачественные)	22,8—30,7	1 (лимфосаркома)	2,8—3,8	
3,3—5,5	1 (мелкоклеточный рак)	0,5—0,9	52 (из них 4 злокачественные)	29—45,3	—	—	В 3 случаях опухоли легких были найдены у мышей уже через 8 мес
—	—	—	14 (из них 1 злокачественная)	15,3—26	1 (лимфосаркома)	1,09—1,8	
0,15—0,26	—	—	33 (из них 4 злокачественные)	5,2—8,48	—	—	

ние клеток, подвергающихся действию бластомогенных веществ. Повидимому, далеко не всякая клетка одинаково чувствительна в этом отношении и одинаково реагирует на воздействие бластомогенных веществ. С этой точки зрения можно оценивать и известные нам факты о преимущественной локализации опухолей в определенных органах и тканях у различных животных. Не следует при этом забывать, конечно, и о возможности влияния на взаимодействие эндогенного бластомогенного вещества и клеток и тканей организма тех условий, в которых находилась данная ткань в момент этого воздействия. Сюда относится, может быть, и значение пролиферации клеток вследствие, например, воспалительного процесса или регенерации в ответ на перенесенное повреждение. Таким образом создается опухолевый зачаток, причем уже в его генезе, повидимому, имеет место своеобразная „стимуляция“ клеток определенными химическими веществами. Далек не всякий опухолевый зачаток перейдет в опухоль. Здесь следует иметь в виду возможность действия тех антибластических факторов, о которых мы говорили выше и которые в дальнейшем, при наличии в организме уже готовой опухоли, утрачиваются. Если опухолевый зачаток перейдет в опухоль, то здесь уже имеют место те закономерности, которые общеизвестны для развития и распространения уже готовой опухоли.

Только что нарисованная нами предположительная картина развития опухолевой болезни в целом является, конечно, лишь грубой схемой. Мы позволяем себе, однако, привести ее в таком виде, чтобы показать, насколько наши современные взгляды на развитие рака отличаются от имевшихся до сих пор данных. Возможность систематических экспериментальных исследований позволяет надеяться, что отдельные пункты намеченной схемы будут заполнены живым конкретным содержанием, которое, может быть, изменит и всю схему в целом.

Мы видим, следовательно, что изучение патогенеза опухолей при помощи опытов с химическими бластомогенными веществами привело к вопросам, касающимся этиологии опухолей, и к обнаружению эндогенных бластомогенных веществ. В дальнейшем в свою очередь изучение этиологии опухолей в виде эндогенных бластомогенных веществ должно привести к изучению условий их возникновения и воздействия на клетку, т. е. к выяснению патогенеза опухолевой болезни в целом.

БИБЛИОГРАФИЯ

Работы, вышедшие из отдела экспериментальной онкологии Ленинградского филиала ВИЭМ¹

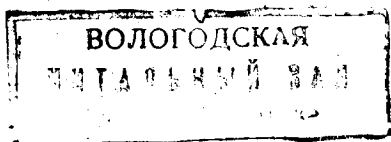
1. Ш а б а д Л. М., Новые данные по вопросу о канцерогенном агенте, Советская врачебная газета, № 13—14, 1934.—2. Ш а б а д Л. М., Новые данные о канцерогенных веществах и пути экспериментального изучения рака, Бюллетень ВИЭМ, в. 10, 1934.—3. Ш а б а д Л. М., О канцерогенном действии 1:2:5:6-дибензантрацена, Архив биологических наук, т. 39, в. 3, 1935.—3а. S c h a b a d L., Über die cancerogene Wirkung des 1:2:5:6-Dibenzantracens, Zschr. f. Krebsforsch., Bd. 42, H. 4.—4. Ш а б а д Л. М., О канцерогенных веществах, Архив биологических наук, т. 39, в. 1, 1935.—5. S c h a b a d L., Über die allgemeine Wirkung des kanzerogenen Agenten auf den Gesamtorganismus, Libro de Oro del Prof. Roffo, Buenos Ayres, 1935.—6. Х а л е ц к а я Ф. М., О задерживающем влиянии селезенки на рост опухолей, Сообщение I, Архив биологических наук, т. 38, в. 3, 1935.—7. Х а л е ц к а я Ф. М., О влиянии ткани селезенки на рост опухолей, Сообщение II, Архив биологических наук, т. 41, 1936.—8. Х а л е ц к а я Ф. М., О влиянии ткани селезенки на рост опухолей, Сообщение III, Архив биологических наук, т. 41, 1936.—9. Х а л е ц к а я, Ш а б а д и др., О задерживающем влиянии некоторых фракций экстрактов из ткани селезенки на опухолевый рост, Архив биологических наук, т. 45, в. 3, 1936.—9а. C h a l e t z k a j a, S c h a b a d u. a., Über die hemmende Wirkung einiger Fraktionen der Milzextrakte auf das Tumorstadium, Acta cancrologica, 1936, v. II, fasc. I.—10. Ш а б а д Л. М., К вопросу о так называемой раковой кахексии, Советская врачебная газета, № 15, 1936.—11. Ш а б а д и Х а л е ц к а я, Об антибластических свойствах ткани селезенки и об их утрате, Советская врачебная газета, № 22, 1936.—12. Ш а б а д Л. М., О местном и отдаленном бластогенном действии 1:2:5:6-дибензантрацена, Архив патологической анатомии и патологической физиологии, т. II, в. 6, 1936.—13. Ш а б а д и Х а л е ц к а я, Антибластические свойства ткани селезенки при введении 1:2:5:6-дибензантрацена и при экспериментальной саркоме мышей, Архив биологических наук, т. 43, в. 1, 1936.—14. У р и н с о н, О картине крови при введении химического чистого вещества, вызывающего злокачественные опухоли, Советский врачебный журнал, № 4, 1937.—15. К л е н и ц к и й, Экспериментальные данные о действии аммиачных растворов серебра на перевиваемый рак мышей,

¹ По приведенным работам можно найти и остальных авторов, цитированных в тексте.

Акушерство и гинекология, № 3, 1937.—16. Ш а б а д Л. М., Новые данные о химических веществах, вызывающих опухоли (канцерогенные вещества), Успехи современной биологии, т. VI, в. 1, 1937.—17. Ш а б а д Л. М., Об экспериментальном получении злокачественных опухолей при применении бензольной вытяжки печени, Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, т. III, в. 3, 1937.—17а. S c h a b a d L., То же, С. г. Soc. biol. 124, p. 213, 1937.—18. Н е й ф а х, Химия мужских гормонов, Бюллетень ВИЭМ, № 5/6, 1933.—19. К а н н е г и с е р, Митогенетические свойства канцерогенных веществ, Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, т. III, в. 6, 1937.—20. Н е й ф а х, К методике выделения бластогенных (канцерогенных) веществ из организма (предварительное сообщение), Архив биологических наук, 50, в 1—2.—20а. N e u f a c h, То же, С. г. Soc. biol., 124, № 7, 1937. 21. Е л и с е е в а и Х а л е ц к а я, О действии электрического поля ультравысокой частоты (УВЧ) на перевиваемый рак мышей, Архив биологических наук, т. 46, в. 2, 1937.—22. Х а л е ц к а я, Утрата антибластических свойств ткани селезенки при спонтанных опухолях, Архив биологических наук, т. 47, в. 1, 1937.—23. К л е н и ц к и й, Об отдаленных опухолях кожи при введении канцерогенного агента в половые пути, Архив биологических наук, т. 49, в. 2.—24. Х а л е ц к а я, Антибластические свойства ткани селезенки при парэнтеральном введении жиров, липоидов, белков и некоторых коллоидных красок, Архив биологических наук, т. 46, в. 3, 1937.—25. Ш а б а д Л. М., Опухоли, экспериментально вызываемые химическими агентами (некоторые вопросы морфологии и гистогенеза). Общая и частная онкология, под ред. А. В. Мельникова, т. 1, 1940.—26. С л у ц к а я, К вопросу о гетерологических прививках экспериментальных опухолей в глаз, Архив биологических наук, т. 50, в. 3.—27. Ш а б а д и У р и н с о н, Об изменении печени у морских свинок при введении химически чистого канцерогенного вещества (1:2:5:6-дибензантрацена), Архив биологических наук, т. 51, в. 3.—28. Ш а б а д Л. М., Некоторые экспериментальные данные по изучению передачи опухолей потомству. Общая и частная онкология, под ред. А. В. Мельникова, т. 1, 1940.—29. К о р о л ь к о в а, Изменения в яичниках мышей при введении dibenzантрацена, Вопросы онкологии, сборник, 1939, в. 30. К л е н и ц к и й, Влияние полового режима на экспериментальный рак, Акушерство и гинекология, 7—8, 1938.—31. Н е й ф а х, О судьбе введенных в организм канцерогенных углеводов, Успехи современной биологии, 8, в. 2.—32 К л е н и ц к и й, О сезонных колебаниях частоты метастазов эрлиховской карциномы у мышей, Архив биологических наук, т. 50, в. 3, 1938.—33. Ш а б а д Л. М., Современные данные к химической этиологии опухолей, Архив биологических наук, т. 48, в. 1—2.—34. Ш а б а д Л. М. Экспериментальные опухоли у морских свинок, Архив биологических наук, т. 51, в. 3.—35. Ш а б а д Л. М., Дальнейшие данные об эндогенных канцерогенных веществах, Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, т. V, № 1, 1938.—36. Ш а б а д Л. М., Некоторые экспериментальные данные об опухолях легких, Архив биологических наук, т. 51, в. 3, 1938; Acta Un. Int., v. 3, №. 2.—37. П р о к о ф ь е в а, О бластомогенном действии некоторых минеральных масел; Опыты с сульфозрезолом, Архив биологических наук, т. 51, в. 3, 1938.—38. К л е й н е н б е р г, О бластомогенном действии 3:4:8:9-дибензпирена и некоторых его производных, Сообщение I, Архив биологических наук, т. 51, в. 3, 1938.—39. Х а л е ц к а я, Об утрате антибластических свойств ткани селезенки и крови при раке, Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, т. VI, в. 4, 1938.—40. К л е н и ц к и й, Об изменениях, полученных при введении

бластомогенного агента в половые пути мышей-самок, Архив биологических наук, т. 51, в. 3, 1938.—41. Нейфах и Шабад, К вопросу об эндогенных бластомогенных веществах. Результаты опытов с бензолным экстрактом желчи людей со злокачественными новообразованиями. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, т. VI, в. 3, 1938.—42. Шабад Л. М., Три года экспериментальной работы по изучению рака, Советский врачебный журнал, № 8, 1938.—43. Морозенская, Экспериментальные опухоли печени, вызванные ортоаминоазотолуолом, Архив биологических наук, т. 51, в. 3, 1938.—44. Халецкая, Об антибластических свойствах крови и их утрате при раке, Архив биологических наук, т. 51, в. 3, 1938.—45. Шабад Л. М., О некоторых экзогенных и эндогенных бластомогенных веществах, Врачебное дело, 8, 1938.—46. Коростелева, О бластомогенных аминоазосоединениях, Успехи современной биологии, т. 3, в. 3, 1940.—47. Шабад Л. М., О действии некоторых экзогенных веществ, вызывающих опухоли, и об эндогенных бластомогенных веществах, Acta Med., V. 2. Nr. 1, 1939.—48. Клейненберг, Нейфах и Шабад, К вопросу об эндогенных бластомогенных веществах, Сообщение 5, Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, т. VIII, в. 1, 1939.—49. Клейненберг, Нейфах и Шабад, К вопросу об эндогенных бластомогенных веществах, Сообщение 6, там же, в. 2.—50. Клейненберг, Нейфах и Шабад, К вопросу об эндогенных бластомогенных веществах, Сообщение 7, Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, т. X, в. 1—2, 1940.—51. Шабад и Клейненберг, Спонтанные опухоли мышей лабораторного штамма Р.—В., Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, т. VIII, в. 3/4, 1939.—52. Клейненберг, Исследование бластомогенного действия 3:4:8:9-дибензпирена и некоторых его производных, Сообщение II, Архив биологических наук, т. 56, в. 3, 1939.—53. Клейненберг, То же, Сообщение III, там же.—54. Кленецкий, Исследование комбинированного действия фолликулина и каменноугольной смолы на половой аппарат мышей-самок, Архив биологических наук, т. 56, в. 3, 1939.—55. Кленецкий, Результаты введения формалинового масла в половые пути мышей-самок, там же.—56. Кленецкий, Результаты исследования комбинированного действия подкожного введения масла и нанесения канцерогенной смолы на половые пути мышей-самок, там же.—57. Кленецкий, Действие 3:4:8:9-дибензпирена на половые пути мышей-самок, Архив биологических наук, т. 58, в. 1.—58. Халецкая, Влияние спленэктомии на развитие экспериментальных опухолей, вызванных химическими агентами, Архив патологической анатомии и патологической физиологии, т. V, № 6, 1939.—59. Прокофьева, Исследование эстрогенного действия некоторых канцерогенных веществ, Архив биологических наук, т. 56, в. 3, 1939.—60. Коростелева и Шабад, Попытка получения кожной аллергической реакции некоторыми канцерогенными веществами, Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, т. 10, вып. 3, 1940.—61. Морозенская, О местном действии ортоаминоазотолуола и вызванных им опухолях вне печени, Архив биологических наук, т. 56, в. 3, 1939.—62. Шабад Л. М., О действии канцерогенных веществ и возможности их эндогенного происхождения, Советский врачебный журнал, № 8, 1939.—63. Эльяшев, О влиянии гетероауксина на перевиваемые опухоли, Архив биологических наук, т. 57, 1940.—64. Эльяшев, О влиянии аценафта на перевиваемые опухоли, Архив биологических наук, т. 56, в. 3, 1939.—65. Нейфах, К вопросу о фотохимическом превращении холестерина, Биохимия, т. V, в. 3, 1940.—

66. К л е н и ц к и й, Об экспериментальном раке шейки матки, Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, т. IX, в. 1, 1940.—
67. К л е й н е н б е р г, Экспериментальное исследование действия 5:10-триметилен-1:2-бензантрацена, Архив биологических наук (в печати).—
68. К л е н и ц к и й, Об экспериментальном раке шейки матки, докторская диссертация (защита 13/XI 1939), в печати, в качестве монографии.—69. К о р о с т е л е в а, О синтезе бластомогенных веществ, Лабораторная практика, № 7/8, 1940.—70. Ш а б а д Л. М., Об экзогенных и эндогенных бластомогенных веществах, доклад на III Международном конгрессе по раку, 1939 (в печати), Acta Un. Jp.—71. В е р х о в с к а я, Экспериментальное исследование действия минеральных смазочных масел, Опыты с эмульсолом, Архив биологических наук т. 61, вып. 2, 1941.—72. М о р о з е н с к а я, Экспериментальное исследование действия бензантрона, Архив биологических наук, т. 60, в. 3.—73. М о р о з е н с к а я, О бластомогенном действии диметиламиноазобензола, Архив биол. наук (в печати).—47. К о р о с т е л е в а, Антигенные свойства соединений ортоаминоазотолуола с белком, Архив биологических наук, т. 60, в. 3.—75. К л е й н е н б е р г, Н е й ф а х, Ш а б а д, Об эндогенных бластомогенных веществах, Архив биологических наук, т. 58, в. 3. 1940. Am. J. Supp., v. 39, № 4.—76. К л е й н е н б е р г, О бластомогенном действии 9:10-диметил-1:2-бензантрацена—(готово к печати).—77. К а з а н с к а я, Экспериментально вызванные полианолом изменения эпителия половых органов у мышей-самок, Архив биологических наук (в печати).—78. М о р о з е н с к а я, О перевиваемом раке печени, Архив патологической анатомии и патологической физиологии (в печати).—79. К л е й н е н б е р г, Н е й ф а х, Ш а б а д, Об эндогенных бластомогенных веществах, Сообщение 8, Бюлл. эксп. биол. и мед. (в печати)—80. Х а л е ц к а я, Исследование холестерина в крови при экспериментальных опухолях, Архив патологической анатомии и патологической физиологии (в печати).—81. П р о к о ф ь е в а, Экспериментальное исследование бластомогенного действия тетраметил-диамино-бензофенона (кетон Михлера), Архив биологических наук (в печати).—82. К л е н и ц к и й, Влияние кастрации на возникновение экспериментального рака шейки матки, Акушерство и гинекология, № 11, 1940.—83. К л ю ч а р е в, Изменения предстательной железы, экспериментально вызванные у мышей полианолом, Урология (в печати).—84. К л е й н е н б е р г, Н е й ф а х, Ш а б а д, Об эндогенных бластомогенных веществах. Сообщение 9, Бюллетень экспериментальной биологии и медицины (в печати).—85. Ш а б а д, Новые данные к химической этиологии опухолей, Клиническая медицина (в печати).—86. П е т р о в и Х а л е ц к а я, О значении утраты антибластических свойств сыворотки крови для диагностики рака. Советский врачебный журнал (в печати).—87. Ш а б а д, Некоторые основные вопросы изучения бластомогенных веществ, Архив биологических наук, т. 61, в. 1, 1941.



СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Предисловие	3
Введение. Краткий очерк развития учения о канцерогенных веществах	5
Изучение экзогенных химических веществ, вызывающих опухоли	18
Эндогенные blastogenic вещества	47
Противоопухолевые факторы	56
Заключение	62
Библиография	71
