

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ

Б. ТОКИН

**О ВЛИЯНИИ КАРЦИНОГЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПРОЦЕСС  
РЕГЕНЕРАЦИИ**

*(Представлено академиком И. И. Шмальгаузенем 12 VII 1940)*

В предыдущих сообщениях лаборатории<sup>(1)</sup> развита аргументация необходимости исследований онтогении клетки. Этот термин нами дан всей совокупности процессов развития клетки, составляющих ее жизненный путь за время возникновения клетки в результате деления до момента разделения ее на две дочерних.

Работы нашей лаборатории и анализ цитологических и эмбриологических исследований подсказали гипотезу о наличии в онтогении клетки этапа, в котором она относительно мало дифференцирована и весьма лабильна в отношении формообразовательных возможностей. Этот этап клетка проходит, повидимому, в первые секунды, минуты, часы (в зависимости от типа клетки, органа, организма) после своего возникновения в результате деления. Если такой этап в жизни клетки действительно существует, некоторые спорные вопросы регенерации и развития злокачественных опухолей получают, кажется, удовлетворительное объяснение.

Так, нет надобности удерживать в биологии и медицине представления о несуществующих «резервных», «эмбриональных» клетках, якобы играющих первенствующую роль в регенерации, как поставщики материала для регенерационной бластемы. Также нет надобности удерживать столь же не оправдавшие себя застарелые понятия в онкологии. Нет необходимости прибегать и к понятиям «дедифференциации», представлениям о возможности развития клетки вспять, в обратном направлении. Если правильны наши исходные позиции в вопросах регенерации и развития злокачественных опухолей, то вопреки представлениям, сближающим процесс регенерации и бластоматозный рост, мы должны искать экспериментальные доказательства антагонистичности этих процессов. В одном случае—строго типический формообразовательный процесс, в другом—атипический, «анархизированный» рост комплексов клеток. С этой точки зрения агенты, вызывающие развитие опухолей, должны тормозить процесс регенерации, вопреки предположениям некоторых исследователей<sup>(2)</sup> о стимулирующем влиянии на регенерацию карциногенных веществ.

В этом сообщении приводятся материалы экспериментов на гидрах и амфибиях. Они представляют, повидимому, некоторый интерес, тем более что принципиально те же результаты получены и на млекопитающих (А. Здруйковская).

Объектом исследования служили *Hydra viridis*, *Pelmatohydra oligactis* и черные и белые аксолотли.

1. Эксперименты на *Hydra viridis*. В качестве карциногенных веществ были использованы вещества, полученные из Cancer Research Hospital в Лондоне от Кука, одного из авторов синтетических карциногенных углеводов, принадлежащих к фенантреновой серии. Испробованы 9,10-дигидрокси-9,10-ди-Н-бутил-9,10-дигидро-1, 2, 5, 6-дибензантрацен и 1,9-диметилфенантрен.

Мыслимы следующие технические приемы экспериментирования с ними на гидрах:

1. Микроинъекция растворов в определенные промежутки времени перед операцией и в ходе регенерации.

2. Помещение целой гидры перед операцией или участков, предназначенных к регенерации, в растворы карциногенных веществ или обволакивание кристаллами этих веществ.

3. Введение кристалликов веществ через ротовое отверстие в гастральный отдел (в определенные промежутки времени перед операцией).

Нами испробованы все эти возможности. От первого пути, однако, пришлось в ходе работы совершенно отказаться ввиду невозможности получать водный раствор испытуемых веществ. Раствор в ацетоне—безусловный яд для гидры.

Неудачными оказались и опыты введения капли масляного раствора через ротовое отверстие, так как капля вскоре неизбежно выбрасывается. Массовые попытки такого рода, а также опыты с предварительным содержанием гидры или частей ее в масле-растворителе не дали ни одного случая замедления или стимуляции регенерационного процесса по сравнению с контрольным материалом.

Вторая серия опытов была проведена с использованием карциногенных веществ в кристаллическом виде.

Типы экспериментов были следующие. Взрослая непочкующаяся гидра разрезается по длиннику пополам. Одна половинка обволакивается кристалликами карциногенного вещества и по истечении 2—5—10 мин. переносится в воду. Контрольные половинки переносятся в воду непосредственно после операции.

В других случаях отрезался гипостом со щупальцами. Оставшаяся часть гидры обволакивалась кристалликами, затем переносилась в воду. Контролем служила другая гидра, у которой отрез гипостома произведен был на том же уровне. В третьих случаях отрезался стебелек с зоной почкования. Были поставлены также следующие опыты: 10—15 гидр разрезаются на мелкие кусочки; после перемешивания половина этой массы обрабатывается карциногенным веществом, другая половина служит контролем.

Наконец, были поставлены опыты с введением кристалликов карциногенных веществ (стеклянной иглой и пинцетом) в гастральный отдел. Через несколько часов или сутки гидра разрезается по длиннику пополам. Контролем служит половинка другой гидры.

Результаты опытов: никакого ускорения регенерационного процесса при воздействии карциногенными веществами обнаружить не удается.

Также не наблюдалось никакой стимуляции регенерационного процесса при воздействии тех же веществ, растворенных в ацетоне и смешанных затем с желатиной.

2. Эксперименты на *Pelmatohydra oligactis*. Мы не довольствовались опытами с «карциногенными веществами Кука», поскольку получить водный раствор их невозможно. Возможно, что они в кристал-

лическом виде химически инертны для клеток гидры. Мы использовали в опытах с *Pelmatohydra oligactis* древесный деготь и растворы колхицина. Конечно, результаты опытов с колхицином должны быть истолкованы с большой осторожностью, хотя по биологическому действию это вещество, несомненно, близко к карциногенным. С дегтем были поставлены опыты в разнообразных технических вариациях: микроинъекция, помещение на 1 мин. половинки гидры в каплю дегтя и т. п.

Ни в одном случае ускорения регенерационного процесса наблюдать не удалось.

Опыты с колхицином проводились в следующей постановке. Отрезался гипостом со щупальцами и стебелек. Оставшаяся часть гидры разрезалась по длиннику пополам. Одна половинка помещалась в раствор колхицина разной концентрации в разных сериях. Кратковременное пребывание кусочков гидр в растворе 1 : 70 приводит к полной гибели их. Удачной оказалась концентрация 1 : 6 000 при действии в течение 5 мин. Результаты опытов показали, что ни в одном случае работы с дегтем обнаружить стимуляцию регенерационного процесса не удается.

В результате действия колхицина в подавляющем большинстве случаев было явное торможение регенерационного процесса.

3. Эксперименты на аксолотлях. Под опытом были 6 аксолотлей и 2 амблостомы. У них ампутировались кисти задних конечностей. На раневую поверхность правой (или в других случаях—левой) конечности через каждые три дня дается капля дегтя. Тотчас после смазывания животное не опускается в воду, а в течение  $1\frac{1}{2}$ —2 мин. держится на воздухе. Этого оказалось достаточно, чтобы почти нацело затормозить регенерационный процесс. Приводим протокол, относящийся к одному из аксолотлей.

Ампутация кистей обеих задних конечностей произведена 11 IX. Производилось регулярное (через каждые три дня) смазывание каплей дегтя раневой поверхности правой конечности. 18 X смазывание прекращено. Осмотр 11 XI показал, что регенерация контрольной конечности протекает совершенно нормально, если учесть зимние лабораторные условия и питание кусочками дождевых червей или кусочками мяса. Виден отчетливо один палец и три формируются. В то же время на стороне опытной никаких видимых признаков регенерации обнаружить не удастся.

15 XI. На стороне контрольной—прекрасно выраженные четыре пальца, на стороне же опытной—попрежнему никаких признаков регенерации, хотя смазывание прекращено месяц назад.

27 XI. На стороне контрольной—прекрасно оформившиеся четыре пальца и один формирующийся. На стороне опытной—начальный процесс формообразования: заметны почки будущих пальцев.

Вывод: карциногенное вещество тормозит процесс регенерации, но регенерационная способность нацело не теряется.

Решено: начиная с 28 XI снова производить через каждые три дня смазывание дегтем культи опытной конечности.

Опуская детали дальнейших наблюдений, приводим основной результат.

К 4 XII на контрольной стороне совершенно сформированная кисть без следов каких-либо дефектов. Конечность на опытной стороне первые десять дней после начала повторного смазывания дегтем продолжала регенерировать и к 14 XII был виден один обособляющийся палец и рост скелета четырех пальцев, производивших впечатление пальцев, сидящих в общем эпителиальном чехлике. После 14 XII на опытной конечности—снова полное торможение регенерационного процесса. Пальцы не формируются. Налицо дегенеративные явления. Смазывание снова прекращено. Любопытно, что 25 IV, т. е. через 4 месяца после прекращения воздействия дегтем, опытная конечность не догнала в своем развитии контрольную. Процесс регенерации шел очень замедленно и дефектно. Имеется лишь 4 пальца. На одном из них имеется вырост, имитирующий недостающий нормальный 5-й палец.

С теми или иными вариациями результаты опытов на всех 6 аксолотлях дают дружный ответ: при кратковременном периодическом воздействии дегтем регенерационный процесс может быть нацело заторможен, однако способность к регенерации сохраняется.

Возникает вопрос: если правильно наше предположение об антагонистичности процесса регенерации и процесса развития опухолей, то, вероятно, мы можем и у аксолотлей получить при длительном воздействии дегтем явления опухолевого порядка.

М. П. Айзупет в течение 8 месяцев через каждые два дня смазывала каплей дегтя кисть аксолотля, начиная с 2-месячного возраста. В другом случае обработке дегтем подвергался участок хвоста также молодого аксолотля, когда шли еще прогрессивные процессы дифференциации и роста. В результате у аксолотля первой серии мы видели уродливое формирование (недоразвитие пальцев), а у аксолотля второй серии—значительных размеров вырост в районе смазывания, несомненно, опухолевого порядка.

Кафедра динамики развития  
Томского государственного университета

Поступило  
18 VII 1940

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> Б. Токин, Г. Горбунова, М. Айзупет и М. Теплякова, Биолог. журн. (1934—1937). <sup>2</sup> С. Waddington, Nature, 135 (1935).