

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ

Н. Н. МЕДВЕДЕВ и Л. М. ШАБАД

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВЛИЯНИЯ МНОГОКРАТНОЙ  
БЕРЕМЕННОСТИ БЕЗ ЛАКТАЦИИ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ  
ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ**

(Представлено академиком А. И. Абрикосовым 23 VI 1947)

Предположение, что беременность и лактация могут играть роль в возникновении опухолей молочных желез у мышей, было впервые ясно высказано Аюлантом<sup>(4)</sup> еще в 1906 г. По мнению этого автора, причину возникновения опухолей молочных желез у мышей отчасти можно усматривать в расстройствах, очень близких по своей природе к повышенной физиологической активности желез в период беременности и лактации. Первое экспериментальное доказательство справедливости этого предположения было дано Ласроп и Лебом в 1913 г.<sup>(5)</sup> и позднее Лебом в 1916 и 1919 гг.<sup>(6)</sup> Оказалось, что в пределах одной и той же линии частота возникновения рака молочных желез была ниже, а средний раковый возраст выше у тех мышей, которые были поставлены в условия, исключающие возможность размножения, по сравнению с теми мышами, которые размножались нормально.

Последующие наблюдения других авторов на чистолинейных животных, обладающих фактором молока (линии С<sub>3</sub>H, dba и А), подтвердили наблюдения Леба и одновременно усложнили проблему, показав, что мыши различных линий ведут себя неодинаково<sup>(7-16)</sup>. Заключительным в этой серии работ было исследование Джонса<sup>(11)</sup>, который весьма убедительно показал на мышах линии dba наличие прямой количественной зависимости частоты возникновения рака молочных желез от числа беременностей.

Необходимо, однако, подчеркнуть, что все эти данные относятся к мышам высококорактовых линий, у которых рак молочных желез возникает в большом числе случаев без какого бы то ни было экспериментального вмешательства.

Совершенно иным оказалось поведение мышей низкорактовых линий, не обладающих фактором молока, и, в частности, мышей С<sub>57</sub> black, у которых частота спонтанного рака выражается долями процента. Успешные попытки получения рака молочных желез у мышей С<sub>57</sub> black под влиянием повторных беременностей без лактации принадлежат Баггу<sup>(17-22)</sup> и Баггу и Джексену<sup>(23)</sup>. Однако обстоятельные опыты Литтла и Пирсона<sup>(24)</sup>, выполненные также на мышах С<sub>57</sub> black, не подтвердили наблюдений Багга и Джексона. Литтл и Пирсон не исключают возможности того, что Багг имел дело с особой сублинией мышей С<sub>57</sub> black, что и обусловило эти результаты.

Противоречивость этих данных в вопросе, представляющем большой теоретический интерес с точки зрения выяснения соотносительной роли генотипа, женских половых гормонов и фактора молока в генезе рака молочных желез, побудила нас повторить опыт Багга на более

обширном материале, используя для этой цели мышей *C<sub>57</sub> black*, полученных не от Багга, а из другого источника.

Материал и методика. Материалом для настоящего опыта служили мыши *C<sub>57</sub> black* (1) из 59—60 инбредных поколений и гибридные мыши *СС<sub>57</sub>* второго и третьего поколений от скрещивания самки *C* с самцом *C<sub>57</sub> black* (1). Мыши *C<sub>57</sub> black*, как известно, относятся к числу наиболее низкоракowych: частота спонтанных опухолей молочных желез у самок этой линии исчисляется долями процента. В частности, за три с половиной года, в течение которых эти мыши разводятся в нашей лаборатории, рак молочных желез не наблюдался у них ни одного раза (1). Мыши *СС<sub>57</sub>* также должны быть отнесены к числу низкоракowych, но они восприимчивы к фактору молока при введении его под кожу молодым мышам (2). К настоящему времени эти мыши прошли 8 поколений инбридинга; прослежено в раковом возрасте до 230 самок, и спонтанные опухоли молочных желез у них также ни разу не наблюдались (1).

Опыт по выяснению влияния повторных беременностей без лактации на возникновение опухолей был осуществлен следующим образом. Самки, предпочтительно одинакового возраста (1—1½ месяцев), метились и рассаживались в банки по 5—8 шт. в каждую. К ним подсаживались 2—3 самца, которые оставались в течение всего опыта или заменялись другими, если погибали раньше конца опыта. С момента достижения ими половой зрелости самки тщательно просматривались один раз в неделю на протяжении всего опыта. Наличие беременных самок регистрировалось в протоколах осмотра. Кроме того, ежедневно утром и вечером банки просматривались с целью обнаружения родившихся мышат, которые сразу же удалялись от матери. Максимальный срок, в течение которого новорожденные мышата могли оставаться с матерью и, следовательно, высосать некоторое количество молока, не превышал 15 час. (от 5 час. вечера до 8 час. утра). Опыт был начат в конце 1944 г. и закончен в конце 1946 г. Из общего числа 100 самок, находившихся под наблюдением, 5 самок были убиты для серологических опытов (3). Все остальные самки пали, были вскрыты и зафиксированы формалином для последующего гистологического изучения молочных желез.

Наблюдения охватывали три серии мышей. Первая серия, наиболее длительная, была проведена на 59 мышях *C<sub>57</sub> black*. Во второй серии были взяты 24 самки *СС<sub>57</sub>*, предположительно более восприимчивые к воздействиям со стороны нарушенного режима лактации и других гормональных влияний (2). Наконец, третья серия была проведена также на мышях *C<sub>57</sub> black*. Обе последние серии охватывали меньшее число мышей и более короткий промежуток времени. Однако полученные в них результаты не отличаются от таковых первой серии. Поэтому мы считаем возможным приобщить и эти данные к материалам опыта, придавая, однако, решающее значение первой серии как наиболее обширной и наиболее длительной по времени. Сведения о продолжительности жизни самок и числе пометов приведены в табл. 1 и 2.

Результаты. Как видно из приведенных в таблицах данных, продолжительность жизни самок сильно варьирует, в особенности в серии III (табл. 2), мыши которой были затронуты эпизоотией летом 1946 г. Что касается серий I и II, то здесь мыши жили долго и дали достаточное число пометов.

Максимальное число пометов было зарегистрировано у самок *C<sub>57</sub> black* I серии. Так, самка № 13 дала 12 пометов; самка № 10—11 пометов и самка № 16—10 пометов. Далее, значительное число самок (23) дали от 5 до 10 пометов каждая. 24 самки составили группу, в пределах которой каждая самка дала от 1 до 4 пометов. Наконец, сравнительно высокий процент самок (9 из 59) не дали ни одного

Таблица 1

## Продолжительность жизни самок и число пометов

№№ самок	Продолжит. жизни в днях	Число пометов	№№ самок	Продолжит. жизни в днях	Число пометов	№№ самок	Продолжит. жизни в днях	Число пометов	№№ самок	Продолжит. жизнь в днях	Число пометов
Серия I, линия С <sub>7</sub> black			26	546	4	54	294	8	19	104	1
2	546	9	27	518	2	55	406	3	20	265	2
3	343	2	28	511	5	56	140	1	21	190	2
4	392	6	29	420	0	57	119	0	22	110	0
5	490	6	30	497	6	58	252	1	23	120	0
6	546	8	31	469	7	59	126	0	24	175	1
7	658	7	32	448	0	Серия II, линия СС <sub>7</sub>			Серия III, линия С <sub>7</sub> black		
8	420	6	33	336	3	1	404	5	1	274	3
9	406	8	34	462	4	2	259	2	2	197	2
10	504	11	35	196	3	3	210	3	3	302	1
11	679	7	36	378	6	4	225	1	4	160	1
12	385	4	37	455	1	5	215	4	5	240	1
13	644	12	38	287	5	6	106	2	6	169	1
14	462	5	39	511	2	7	108	3	7	182	1
15	224	2	40	469	5	8	130	3	8	198	3
16	595	10	41	525	6	9	159	4	9	204	2
17	623	5	42	357	3	10	200	2	10	145	1
18	278	4	43	525	2	11	240	4	11	150	1
19	679	4	44	448	4	12	229	4	12	136	1
20	273	2	45	525	1	13	211	3	13	303	2
21	224	3	46	511	7	14	388	1	14	270	3
22	301	4	47	315	0	15	278	0	15	135	1
23	560	6	48	392	0	16	170	2	16	185	2
24	532	5	49	427	3	17	291	7	17	265	1
25	504	7	50	511	0	18	152	0			
			51	385	0						
			52	175	0						
			53	392	6						

Таблица 2

## Суммарные данные о продолжительности жизни самок и числе пометов

## а) Продолжительность жизни в днях

Серия и мыши	0-100	101-200	201-300	301-400	401-500	501-600	601-700	Всего
I, С <sub>7</sub> black	—	5	7	12	14	16	5	59
II, СС <sub>7</sub>	—	12	10	1	1	—	—	24
III, С <sub>57</sub> black	—	10	5	2	—	—	—	17
Всего...	—	27	22	15	15	16	5	100

## б) Число пометов

Серия и мыши	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
I, С <sub>7</sub> black	9	4	6	6	8	6	7	6	2	2	1	1	1
II, СС <sub>7</sub>	4	4	6	4	4	1	—	1	—	—	—	—	—
III, С <sub>57</sub> black	—	10	4	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Всего...	13	18	16	13	12	7	7	7	2	2	1	1	1

помета, несмотря на то, что некоторые из них жили свыше 400 дней (табл. 1). Серии II и III сравнительно менее доказательны как по числу мышей, так и по длительности наблюдения. Максимальное число пометов у самок СС<sub>57</sub> II серии не превышало 7. Большинство же самок дало от 1 до 4 пометов. Наконец, число пометов у самок серии III варьировало всего лишь от 1 до 3.

Результаты всех трех серий опыта оказались совершенно однородными в том смысле, что ни у одной из бывших под наблюдением самок не возникло рака молочных желез или каких-либо других опухолей. Тем самым полученные нами результаты опровергают данные Багга (17-23) и показывают, в согласии с Литтлом и Пирсоном (24), что выключение лактации само по себе, даже если оно повторяется многократно, не достаточно для вызывания рака молочных желез у мышей нераковой линии С<sub>57</sub> black. Таким образом, нам не удалось преодолеть генотипическую резистентность к раку молочных желез при отсутствии фактора молока и больших доз эстрогенных веществ.

Наряду с этим следует отметить, что в ряде случаев мы обнаружили своеобразные кистозно-аденоматозные изменения молочных желез мышей С<sub>57</sub> black, перенесших повторные беременности без лактации. Наиболее резко эти изменения были выражены у самок №№ 11 и 13 (7 и 12 пометов), у которых мы наблюдали по одному значительному опухолевидному образованию, непосредственно связанному с молочной железой. Эти образования при прощупывании были значительно мягче типичных опухолевых узелков. Они не увеличивались со временем, несмотря на то, что находились под наблюдением до смерти животных, в одном случае 154 дня и в другом 305 дней. Микроскопическое исследование показало, что изменения, о которых идет речь, обусловлены резко выраженной кистозной мастопатией. Особенно интересно, что здесь наблюдается значительная гиперплазия, метаплазия и атипические, местами папиллярные разрастания эпителия молочных желез. Полученные изменения весьма напоминают картину кистозной мастопатии у женщин и могут быть рассматриваемы как предраковое состояние.

Лаборатория онкологии  
Института нормальной и патологической  
морфологии Академии Медицинских Наук СССР

Поступило  
23 VI 1947

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> Н. Н. Медведев, Булл. эксп. биол. и мед., **24**, в. 1 (1947). <sup>2</sup> Е. Е. Погосянц, там же, **22**, в. 6 (1946). <sup>3</sup> В. В. Городилова и Л. М. Шабанд, там же, **22**, в. 2 (1946). <sup>4</sup> Н. Apolant, Arb. aus dem Königlichen Inst. f. expt. Therap., Frankfurt a. M., **1**, 7 (1906). <sup>5</sup> A. E. C. Lathrop and L. Loeb, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., **11**, 38 (1913). <sup>6</sup> L. Loeb, I. Med. Res., **40**, 477 (1919). <sup>7</sup> H. B. Andervont, J. Nat. Cancer Inst., **1**, 737 (1941). <sup>8</sup> W. S. Murray, J. Cancer Res., **12**, 18 (1928). <sup>9</sup> J. J. Bittner, Publ. Health Rpts., **54**, 320 (1939). <sup>10</sup> C. C. Little, W. S. Murray and A. M. Cloudman, Amer. J. Cancer, **36**, 43 (1939). <sup>11</sup> E. E. Jones, *ibid.* **39**, 94 (1940). <sup>12</sup> J. J. Bittner, *ibid.*, **25**, 113 (1935). <sup>13</sup> J. J. Bittner, *ibid.*, **25**, 614 (1935). <sup>14</sup> J. J. Bittner and W. S. Murray, Amer. Nat., **70**, 443 (1936). <sup>15</sup> W. S. Murray, Amer. J. Cancer, **20**, 573 (1934). <sup>16</sup> E. Fekete, *ibid.*, **38**, 234 (1940). <sup>17</sup> H. J. Bagg, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., **22**, 419 (1955). <sup>18</sup> H. J. Bagg, J. Cancer Res., **9**, 498 (1925). <sup>19</sup> H. J. Bagg, Amer. Nat., **60**, 254 (1926). <sup>20</sup> H. J. Bagg, J. Cancer Res., **11**, 206 (1937). <sup>21</sup> H. J. Bagg, Science, **83**, 374 (1936). <sup>22</sup> H. J. Bagg, Amer. J. Cancer, **27**, 542 (1936). <sup>23</sup> H. J. Bagg and J. Jackson, *ibid.* **30**, 539 (1937). <sup>24</sup> C. C. Little and J. Pearson, *ibid.*, **38**, 224 (1940).