

А. ФИЛАТОВА

БЛАСТОМОГЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА И РЕГЕНЕРАЦИЯ

(Представлено академиком И. И. Шмальгаузенем 18 IX 1947)

Исходя из своих представлений об онтогении клетки, Б. Токин высказал предположение об антагонистичности процессов регенерации и опухолевого роста⁽²⁾. Если тканевые системы дезинтегрируются бластомогенными агентами, то нарушаются типические формообразовательные процессы, в частности, регенеративные способности, и создаются благоприятные условия для развития опухоли. Б. Токин⁽²⁾, А. Здруйковская⁽¹⁾ и А. Филатова⁽⁶⁾ установили, что канцерогенные агенты различной природы (рентген, радиоактивные вещества, каменноугольный деготь, синтетические канцерогенные углеводороды) тормозят процессы регенерации у амфибий и млекопитающих. А. Здруйковская⁽¹⁾ и А. Филатова⁽³⁾ выяснили, что в районе перевивных опухолей регенерационная способность ослаблена. Имеются единичные наблюдения и над спонтанными опухолями (А. Филатова).

В этой же связи, в аспекте биологическом, нас заинтересовали исследования последних лет. Мы имеем в виду так называемые эндогенные бластомогенные вещества, могущие быть причинным моментом в развитии опухолей. Эта идея развита в ряде интересных работ Л. Шабада и его сотрудников⁽⁵⁾. Удалось показать, что бензолные экстракты из печени и желчи людей, умерших от рака, при подкожном введении вызывают у мышей различные опухоли. (Онкологами доказано, что бензол — испытанный растворитель многих канцерогенных углеводородов — сам по себе не играет существенной роли в возникновении опухолей.) В той же лаборатории проведены интересные работы и по антибластическим веществам, вырабатываемым, повидимому, различными тканями и органами млекопитающих. Ф. Халецкая⁽⁴⁾ с положительным результатом проверила давнее предположение онкологов о наличии в тканях селезенки веществ, задерживающих рост опухолей. Предварительное однократное введение селезеночной ткани под кожу на расстоянии от прививаемой опухоли оказывает задерживающее влияние на развитие опухоли. Бензолные экстракты селезенки также задерживают рост опухолей. У спленэктомированных животных перевивные опухоли растут лучше.

Эти исследования побудили нас провести эксперименты, основные результаты которых сообщаются ниже. Далеко не во всех опытах мы получили ожидаемые нами результаты. Результаты некоторых экспериментов пока вообще трудно поддаются анализу. Приходится, однако, учитывать, что, несмотря на убедительность представлений об эндогенных химических веществах, тормозящих или стимулирующих развитие опухолей, в этом вопросе многое пока еще совершенно неясно. Поэтому результаты наших экспериментов, проведенных на большом

числе животных, могут служить лишь материалом для дальнейших биологических исследований.

Влияние антибластических веществ селезеночной ткани на заживление кожных ран. На обоих боках крысы скальпелем нанесены разрезы кожи длиной 1 см. Края разреза разведены и закреплены швами за кожу на расстоянии 1,0 см от линии разреза. В течение первых 5 дней рана правого бока смазывалась «селезеночной тканью». Она приготавливалась так: каждый день, непосредственно перед опытом, вырезывались селезенки у крыс, измельчались ножницами и растирались в ступке. Рана на левом боку служила контролем. Всего было 25 опытных животных. Из табл. 1, представляющей динамику заживления ран у всех животных, видно, что селезеночная ткань содержит какие-то вещества, стимулирующие заживление кожных ран.

Таблица 1

На какой день после ранения	Опытная рана зажила; контрольная не зажила	Контрольная рана зажила; опытная не зажила	И контрольная и опытная раны зажили	Не зажили ни контрольная, ни опытная раны
7-й	5	0	0	20
8-й	4	1	1	19
9-й	10	0	7	8
10-й	8	0	9	8
12-й	5	0	18	2
13-й	3	0	21	1

Следующая серия, на 11 крысах с кожными ранами меньших размеров (разрез длиной 5 мм), дала в общем тот же результат. Так, на 9-й день у 9 крыс опытные раны (смазывавшиеся селезеночной тканью) зажили, а контрольные нет; только у двух крыс заживление опытных и контрольных ран шло одинаковыми темпами.

О регенерации кожных ран у бесселезеночных животных. Производилась лапаротомия у крыс; удалялись селезенки после предварительного лигирования сосудов. Брюшная полость послойно закрывалась наглухо; операции без наркоза. Проведены две серии опытов. В одной серии 8 крысам через месяц после спленэктомии сделаны на боках вырезы кусочков кожи $1,0 \times 1,2$ см; 6 контрольным животным нанесены такие же раны. Мы ожидали замедленных темпов заживления ран у спленэктомизированных крыс. Однако через 10 дней, когда у контрольных зажили только 2 раны, у бесселезеночных зажило 5 ран. Через 12 дней из 11 ран у бесселезеночных зажило 9, а из 8 ран у нормальных — только 3. На следующий день у опытных животных зажило 10 ран, у контрольных — только 4. Другая серия опытов на 10 крысах, которым нанесены кожные раны через 10 дней после спленэктомии, дала принципиально тот же результат. Объяснить результаты этих опытов пока не представляется возможным.

Необходимо отметить, что, по данным Шабада, антибластические вещества содержатся не только в тканях селезенки, но и в крови и в других тканях и органах.

Влияние экстрактов злокачественных опухолей на заживление кожных ран. На основании представления об антагонистичности регенерационных и опухолевых явлений, а также работ Л. Шабада и его сотрудников об эндогенных бластомогенных веществах, казалось бы, законно предположение о наличии в опухолевых тканях веществ, тормозящих регенерацию. Однако этот вопрос не столь прост. Специальные опыты Л. Шабада (5) с бензолными экстрактами из опухолевых тканей не обнаружили в последних бластомогенных веществ. С другой стороны, теория онтогении клеток утверждает, что клетки опухолевых тканей не являются какими-то особыми «злокачественными», «малигнизированными». Под влиянием различных агентов, в том числе и химических веществ, ткани могут дезинтегрироваться, но не обязательно, чтобы эти вещества вырабатывались растущей опухолью.

Мы провели следующие опыты.

а) Только что вырезанная опухоль (крысиная саркома — штамм Н. А. Кроткиной) измельчается стерильно и заливается 12 см³ 96° спирта. Экстракция спиртом в течение 5 суток; фильтрация; прибавление 20 см³ физиологического раствора. 10 крысам на передней поверхности бедер нанесены раны в форме квадратов 0,75 × 0,75 см. Рана правой стороны смазывается спиртовым экстрактом. Рана левой стороны — спиртом соответственной концентрации. Смазывание производилось 3 раза в день в течение 6 дней. Различий в темпах заживления опытных и контрольных ран обнаружить не удалось.

б) Спиртовый экстракт (экстракция в течение суток) опухоли того же штамма. 15 крысам нанесены раны 0,75 × 0,75 см на боках. Ежедневно 3 раза в течение 6 дней раны правого бока смазывались спиртовым экстрактом опухоли, а раны левого бока — спиртом соответственной концентрации. Торможения регенерации опытных ран не отмечено, скорее наоборот — несколько более быстрое заживление их по сравнению с контрольными. Так, на 4-й день у 9 животных была одна и та же стадия заживления контрольных и опытных ран, а у 6 контрольные раны отстали от опытных. (Учет стадий заживления велся измерением размеров ран, наблюдением за эпителизацией и за образованием грануляционной ткани.) На 9-й день различия нивелировались: у 13 животных зажили и опытные и контрольные раны; у одного животного отстает заживление контрольной раны, а у другого — наоборот.

в) На 14 крысах изучалось влияние на заживление кожных ран спиртового экстракта раковой опухоли грудной железы женщины (смазывание опытных ран в течение 5 дней, 3 раза ежедневно). В другой серии опытов на 16 крысах было испытано влияние на заживление кожных ран спиртового экстракта также раковой опухоли грудной железы женщины. В обеих сериях наблюдалась некоторая стимуляция заживления опытных ран. Так, во II серии на 9-й день после начала опытов мы имели следующую картину: у 6 крыс опытные раны зажили, контрольные нет; у 2 зажили контрольные раны, а опытные нет; у 5 крыс зажили как опытные, так и контрольные и, наконец, у 3 крыс не зажили ни опытные, ни контрольные.

г) В двух сериях исследовалось влияние ацетонового экстракта раковой опухоли грудной железы женщины и в одной серии — ацетонового экстракта раковой опухоли матки. Способы приготовления экстрактов: только что экстирпированная раковая опухоль матки (вес опухоли 36,0 г) измельчалась в ступке с песком и помещалась в 50,0 см³ ацетона. Через 2 суток фильтрация. Опухоль грудной железы женщины (вес 4,0 г) измельчалась в ступке и заливалась 50,0 см³ ацетона. Экстрагирование в течение 3 суток. Фильтрация.

В другом случае 12,0 г раковой опухоли грудной железы заливалось 50,0 см³ ацетона. Во всех случаях в течение 5 суток (2—3 раза в день) производилось смазывание опытных ран экстрактом. Раны на другом боку животного служили контролем.

Специально поставленные опыты со смазыванием ацетоном кожных ран показали, что он в использованных количествах не тормозит заживления кожных ран, а даже несколько ускоряет (высушивающее действие, антисептическое действие?). В опытах с ацетоновым экстрактом опухолей использовано 27 крыс.

Общий итог этих опытов: не обнаружено тормозящего регенерацию эффекта; скорее можно говорить о некоторой стимуляции. Так, в серии опытов с экстрактом из раковой опухоли матки на 6-й день после начала опытов (всего было 14 смазываний правых, опытных ран) размеры ран были таковы:

Раны опытные, мм	5×1	7×2	3×2	3×5	4×3	3×2,5	3×3	2×6	Ср.-арифм.
Раны контрольные, мм	6×3	4×4	4×3	4×5	6×6	4×5	8×2,5	7,5×3	3,8×2,9
									5,4×3,9

На 10-й день на обоих боках всех крыс было клинически полное заживление ран, но во всех случаях опытные раны показывали более позднюю стадию: видна рубцовая ткань. В то же время на контрольных ранах — небольшие струпы или еще не окончательно сформирована рубцовая ткань.

Приведем еще данные одной из серий с экстрактом опухоли грудной железы. На 5-й день после начала опытов (всего было 10 смазываний) измерение ран дало:

Раны опытные, мм	4×4	4×4,5	5×3	5×1,5	4×4	3×3,5	4×4	4×3,5	3,5×2	4×2	4×3,1	Ср.-арифм.
Раны контрольные, мм	4×3	4×3	5×3	5×2,5	3×3,5	2×3,5	5×3	3×3	5×3	3×1,5	3,9×2,9	

Здесь мы имеем как будто случаи некоторого торможения регенерации. Однако наблюдения в последующие 3 суток показали, что темпы заживления и опытных и контрольных ран одинаковы. Мы делаем общий вывод: учитываемым нами способом (торможение регенерации) обнаружить наличие бластомогенных веществ в опухолевой ткани не удается, что согласуется с цитированными исследованиями онкологов. Конечно, для окончательного вывода нелишне провести опыты с длительной предварительной обработкой кожи (до нанесения ран) бензолным и другими экстрактами.

Лаборатория динамики развития
Института экспериментальной медицины
Академии Медицинских Наук СССР

Поступило
18 IX 1947

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ А. Здруйковская. ДАН. 35, № 3 (1942); 30, № 9 (1941). ² Б. Токин, Журн. общ. биол., 3, № 4 (1942); ДАН, 29, № 8—9 (1940); 35, № 7 (1942). ³ А. Филатова, ДАН, 59, № 2 (1948). ⁴ Ф. Халецкая, Арх. биол. наук, 38, № 3 (1935). ⁵ Л. Шабал, Новые данные по эксперим. изучению рака, 1941. ⁶ А. Филатова, ДАН, 58, № 9 (1947).