

В. В. РАЙВИД

## ИЗМЕНЕНИЯ ЭПИДЕРМИСА БЕЛОЙ МЫШИ НАД ПЕРЕВИВНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЭРЛИХА

(Представлено академиком К. М. Быковым 3 I 1950)

Изучая совместно с А. Г. Филатовой процесс заживления кожных ран над перевивными опухолями, я обратила внимание на изменения, происходившие в эпидермисе в отдаленных от раны участках кожи. Хотя онкологам вообще известны некротические изменения кожи над имплантатами злокачественных опухолей, вопрос о гистологических изменениях, предшествующих некрозу кожного эпителия, в литературе совершенно не освещен. Например, в подробной сводке А. Д. Тимофеевского (3), посвященной перевивным опухолям, по этому вопросу имеется лишь одна фраза: «Опухоль в подкожной клетчатке растет... спаиваясь с кожей, которая в более поздние периоды опухолевого роста подвергается некрозу» (стр. 182). Несомненно, что воздействие на кожу такого фактора, как контакт с злокачественной опухолью, столь же заслуживает внимания биолога и медика, как и действие на нее любого другого агента. Кроме того, вопрос этот может представлять интерес и для разработки проблемы взаимоотношений эпителия и соединительной ткани.

Материалом для настоящего исследования служила кожа белой мыши, расположенная над центральной частью имплантированной в подкожную соединительную ткань аденокарциномы Эрлиха. Штамм аденокарциномы перевивался А. Г. Филатовой обычным методом взвеси. Иссечение кусочков кожи производилось в различные сроки от 9 до 24 дней с момента перевивки, после того как опухоль по размерам достигала величины фасоли. Материал, фиксированный 20% формалином, частью резался на замораживающем микротоме, частью заливался в парафин. Срезы окрашивались гематоксилином Караччи с докраской золином, а в ряде случаев, кроме того, железным гематоксилином по Ясвоину. Всего была изучена кожа от 36 мышей.

При изучении этого материала прежде всего обратила на себя внимание полная невозможность его сопоставления с возрастом имплантированной карциномы. Так например, из 8 мышей, у которых материал был взят через 13 суток после перевивки, у 3 ткань кожи почти нацело или нацело дегенерировала, в 4 случаях она имела строение, близкое к норме, в одном случае картина была промежуточная. С одной стороны, у 2 мышей кожа над 24-суточным имплантатом почти не отличалась по своему строению от нормальной, а с другой, в одном из случаев оказалось достаточно 11-дневного культивирования карциномы, чтобы вызвать полный некроз и кориума и эпидермиса. По существу, весь изученный материал является иллюстрацией того, что срок культивирования опухоли не имеет решающего значения для состояния находящейся над нею кожи. Оно определяется состоянием самой опухоли и степенью проникновения ее в кожу.

Даже при глубоком расположении опухоли (в подкожной соединительной ткани) видна реакция на нее эпителия, выражающаяся в утолщении эпителиального пласта. Это утолщение происходит как за счет увеличения размеров клеток, так и увеличения числа их слоев. Как известно, в норме ростковый слой эпидермиса белой мыши состоит из 1—2 рядов клеток, причем базальные клетки обычно имеют кубическую форму, а зернистые лежат в один ряд, не образуя сплошного слоя. Возбужденный эпителий над растущей опухолью обладает ростковым слоем, состоящим в среднем из 3 рядов клеток, нижний из которых образован цилиндрическими клетками. При этом зернистые клетки иногда уже составляют сплошной слой. Интересно отметить, что в подкожной соединительной ткани вокруг имплантата не наблюдается сильной инфильтрации, в толще же дермы она выражена совсем слабо.

По мере прорастания соединительнотканного слоя кожи опухолевой тканью усиливается «возбуждение» эпителиального пласта, ростковый слой которого достигает 4—5, а в отдельных случаях и 6 рядов клеток. Зернистый слой при этом насчитывает 2, а иногда и более рядов. Такое «возбужденное» состояние эпидермиса наблюдается везде, где он отделен от живой опухоли хотя бы назначительной прослойкой неизменной соединительной ткани.

При прорастании кожи карциномой соединительная ткань кориума погибает. Это выражается в исчезновении клеточных форм, гомогенизации и базофильной окраске коллагеновых пучков. Механические структуры дермы при этом становятся неразличимыми. В эпидермисе, отделенном теперь от опухоли незначительной толщей в большей или меньшей степени дегенерировавшей соединительной ткани и, таким образом, лишенном своей «физиологической подстилки» (термин В. Г. Гаршина), начинается уменьшение числа слоев ростковых клеток (до 1—2 рядов). Нарушение коррелятивных отношений сказывается морфологически также и в потере системности в расположении клеток как составных элементов эпителиального пласта. Беспорядочное расположение клеток, вариации размеров и неоднородность окраски ядер при наличии митозов дают основание говорить о еще живом, но уже в какой-то мере дезинтегрированном эпидермисе. Подобный вид эпителий сохраняет еще некоторое время и при непосредственном контакте с доросшей до него опухолевой тканью. Далее дегенеративные изменения эпителия все усиливаются, и в итоге наступает полная его гибель. Часто все эти последовательные картины, в тех случаях, когда опухоль прорастает в кожу неравномерно, можно видеть на одном и том же препарате.

Иногда можно было наблюдать, как под погибший участок эпидермиса сбоку, от соседних, еще живых частей его начиналось подрастание эпителиального языка. В таких случаях эпителиальный регенерат рос по живой опухолевой ткани, проросшей дерму; разумеется, и в нем в дальнейшем наступали дегенеративные изменения с последующим некрозом.

Иногда в периферических участках растущей опухоли имелись более или менее выраженные очаги дегенеративно измененной, а зачастую и совершенно некротизированной опухолевой ткани. В тех случаях, где такие некротизированные участки карциномы непосредственно граничили с тканями кожи, некроз захватывал и последние, распространяясь не только на находящуюся в непосредственном контакте с погибшими частями опухоли дерму, но и на отдаленный от нее эпидермис. Дегенеративные изменения эпидермиса и всей кожи могут быть еще в течение долгого времени внешне неразличимы, так как они маскируются неизменяющимся волосным покровом.

Возникает вопрос — представляет ли наблюдавшееся мною «возбуждение» эпидермиса результат непосредственного действия на него

аденокарциномы, или же его можно объяснить, в соответствии с представлениями В. Г. Гаршина (2), воспалительными процессами, разыгрывающимися в соединительной ткани вокруг имплантата? Изменения в подкожной соединительной ткани при гомотрансплантации злокачественных опухолей изучены рядом авторов, в частности Н. Н. Аничковым (1), а в сравнительно недавнее время О. Гернером (4). Они описывают процесс воспаления в окружающей трансплантат соединительной ткани, интенсивно развивающийся в течение первой недели после перевивки и затем медленно затухающий.

Как уже было сказано, кусочки кожи иссекались не ранее, чем через 9 дней (а обычно много позднее) после перевивки, т. е. в тот период, когда воспалительный процесс вокруг имплантата уже находился на стадии медленного затухания. К тому же следует заметить, что при перевивках, производимых способом инъекции, явления воспаления вообще бывают выражены слабее. Об этом

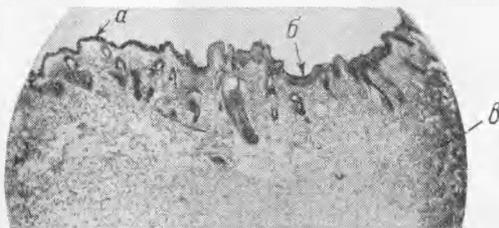


Рис. 1. Участок кожи рядом с подрастающей опухолью на 21-й день имплантирования: а — нормальный эпидермис, б — утолщенный эпидермис, в — край имплантата

говорят и наблюдавшиеся мною картины незначительной воспалительной инфильтрации вокруг имплантатов. Поэтому вряд ли можно трактовать утолщение эпидермиса только как результат разыгрывающегося в соединительной ткани воспаления. Результат изучения кусочков кожи, взятых не под опухолью, а на границе с ней, после длительного (3-недельного) культивирования этой опухоли говорит о том, что подобное утолщение эпидермиса не является также и следом ранее имевшей место его реакции на воспаление. В этих случаях наблюдалась сравнительно небольшая лейкоцитарная инфильтрация окружающей опухоль подкожной соединительной ткани. Как видно на микрофотографии (рис. 1), эта инфильтрация выражена с одинаковой интенсивностью на всем протяжении снимка. Эпидермис же имеет нормальную толщину в отдалении от опухоли и резко утолщается по мере приближения к месту ее залегания. Длительный срок имплантирования и быстрый рост карциномы исключают предположение, что это утолщение произошло раньше, на стадии сильной инфильтрации подкожной соединительной ткани реципиента. Эти данные говорят о способности эпидермиса реагировать на раздражение, идущее непосредственно со стороны самой карциномы. Однако совершенно несомненно, что воспалительная инфильтрация в подлежащей соединительной ткани усиливает эту реакцию эпителия.

Закономерная смена процессов пролиферации и дегенерации в эпидермисе по мере прорастания корнума опухолью, повидимому, представляет собой частный случай более общей биологической закономерности действия повреждающего агента на живое вещество: в малой дозе повреждающий агент действует возбуждающе, в сильной — он угнетает. Утолщение эпидермиса является его неспецифичной ответной реакцией на раздражение.

Институт экспериментальной медицины  
Академии медицинских наук СССР

Поступило  
30 XII 1949

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

<sup>1</sup> Н. Н. Аничков, Харьковск. мед. журн., 15, № 4 (1913). <sup>2</sup> В. Г. Гаршин, Воспалительные разрастания эпителия, их биологическое значение и отношение к проблеме рака, 1939. <sup>3</sup> А. Д. Тимофеевский, Трансплантация опухолей, 1, Общая и частная онкология, под ред. проф. Мельникова, 1940. <sup>4</sup> О. Нётгер, Zs. Krebsforsch., 43, Н. 5 (1936).