

ФИЗИОЛОГИЯ

Н. Н. МЕДВЕДЕВ

**К ВОПРОСУ О ПРИРОДЕ БЛАСТОМОГЕННОГО АГЕНТА  
ИЗ РАКОВЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА**

(Представлено академиком А. Д. Сперанским 24 IX 1952)

Постановка вопроса. В нашем предыдущем сообщении (1) описаны случаи возникновения раковых опухолей молочной железы у мышей СС<sub>57</sub>, которым в раннем возрасте были введены нуклеопротеиды из раковых опухолей того же органа человека. До сих пор этим методом были исследованы 5 раковых опухолей молочной железы человека, и в 4 случаях были получены положительные результаты: аденокарциномы молочных желез возникли в среднем у 12,1% мышей-реципиентов.

Опухоли этих мышей, а в отдельных случаях и сами опухолевые мыши были исследованы на наличие фактора молока путем испытания бластомогенной активности солевых экстрактов из опухолей или наблюдением над женским потомством опухолевых самок. Во всех проверочных опытах были получены положительные результаты: аденокарциномы молочных желез возникли в среднем у 31,5% мышей.

Поскольку исследуемая фракция опухолевой ткани представляла собой нуклеопротеиды, выделенные весьма щадящим методом, можно думать, что бластомогенное действие нуклеопротеидов связано с исследуемыми белками. Если к тому же учесть, что у мышей линии СС<sub>57</sub>, прошедших к настоящему времени 21 поколение братско-сестринских скрещиваний, рак молочных желез не был обнаружен ни в одном случае, из полученных данных следует вывод, что исследуемый бластомогенный агент каждый раз вводился мышам-реципиентам с нуклеопротеидами или под влиянием этого же материала возникал в организме мышей *de novo*.

В первом случае необходимо было бы допустить наличие в раковых опухолях молочной железы человека агента типа фактора молока мышей. Во втором случае как источник бластомогенного действия необходимо было бы рассматривать сами опухолевые нуклеопротеиды, которые приводят к возникновению опухолей и образованию фактора молока мышей.

Наконец, хотя это и мало вероятно, нельзя исключить возможность возникновения рака молочных желез у мышей в результате неспецифического воздействия исследуемого материала. Данный вопрос требует особого всестороннего исследования.

Эти факты и соображения послужили основанием для постановки ряда нижеследующих опытов, в которых мы надеялись получить предварительные данные о природе бластомогенного агента из рака молочной железы человека и об его отношении к фактору молока мышей.

а) Опыты нейтрализации агента *in vivo*. В табл. 1 приведены результаты опытов, в которых методом анафилактики с десенсибилизацией по Л. А. Зильберу (2) на морских свинках мы пытались

получить ответ на вопрос о возможности иммунологического родства исследуемого бластомогенного агента и фактора молока мышей.

Таблица 1

№№ опы- тов	Сенс.—десенс.—разр. введ. *	Число свинок	Реакция	Средн. сила реак- ции
----------------	-----------------------------	--------------	---------	--------------------------

а) Опыты с нуклеопротеидами

1	РМЖЧ—НМЖЧ—РМЖЧ **	5	1, 1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> , 2, 2, 2	1,7
2	РМЖЧ—НМЖЧ—РМЖМ	5	0, 1, 2, 2, 2	1,4
3	РМЖМ—НМЖМ—РМЖМ	4	0, 1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> , 3, 3	1,9
4	РМЖМ—НМЖМ—РМЖЧ	5	0, 1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> , 2, 2, 2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	1,6

б) Опыты с экстрактами на дистиллир. воде

5	РМЖМ—НМЖМ—РМЖМ	2	1, 1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	1,2
6	РМЖМ—НМЖМ—РМЖЧ	3	1, 1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> , 1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	1,3

\* Сенс. — сенсibilизация; десенс. — десенсibilизация; разр. введ. — разрешающее введение.

\*\* РМЖЧ — рак молочной железы человека; РМЖМ — рак молочной железы мыши; НМЖЧ — нормальная молочная железа человека; НМЖМ — нормальная молочная железа мыши

В одном из этих опытов была использована опухоль молочной железы больной Ле. (полученные результаты опубликованы (2)). В двух других опытах были использованы опухоли больных Р. и Д. Как источник фактора молока мышей использовались аденокарциномы молочных желез высококоракowych мышей А. Контрольным материалом к раку молочной железы человека и мыши служили, соответственно, молочные железы женщин, погибших от травмы, и молочные железы лактировавших мышей СС<sub>57</sub>.

Из данных табл. 1 с очевидностью вытекает вывод об иммунологической активности нуклеопротеидов из раковых опухолей молочной железы человека (средняя сила реакции для 5 свинок контрольных опытов равна 1,7 плюса) и мыши (средняя сила реакции для 4 свинок контрольных опытов равна 1,9 плюса) и об их иммунологическом родстве (средняя сила реакции для 10 свинок перекрестных опытов равна 1,5 плюса). Эти результаты соответствуют сходным наблюдениям В. В. Городиловой о наличии антигена в раковых опухолях молочной железы человека и об его иммунологическом родстве с антигеном из опухолей того же органа мыши (3).

Однако В. В. Городилова далее показала, что рак молочной железы человека иммунологически родственен и раку матки, яичника, желудка и печени человека. В свою очередь, Л. В. Шершульская, исследуя вопрос тем же методом, нашла, что антигены из опухолей желудка, матки, яичника и печени человека также имеют как общие, так и различные специальные компоненты, причем в 7 прямых опытах этого автора на 20 свинках и в 8 перекрестных опытах на 26 свинках средняя сила реакции была найдена равной, соответственно, 1,9 и 1,7 плюса.

Следовательно, вытекающее из опытов В. В. Городиловой и наших (табл. 1) иммунологическое родство антигенов из рака молочной железы мыши и человека идет еще дальше и через антиген из рака печени, исследованный в перекрестных опытах обоими этими авторами, распространяется на все другие изученные раковые опухоли человека. Понятно, что наличие устанавливаемого методом анафилактики общего компонента, т. е. родства антигенов из опухолей столь разнообразных

локализаций от мыши до человека, лишает убедительности выводы об антигенной природе нуклеопротеидов из рака молочной железы человека и, тем более, об его родстве с фактором молока мышей. Поведение так называемых специфических нуклеопротеидных антигенов в опытах с анафилактией, повидимому, отражает лишь общие биохимические изменения опухолевых тканей и ничего не говорит о наличии в опухолях вирусов типа фактора молока, играющих роль этиологического фактора в происхождении опухолей (4).

б) Опыты нейтрализации агента *in vitro*. Для этих опытов был использован рак молочной железы больной Ле. Бластомогенная активность нуклеопротеидов из этой опухоли была исследована по принятой нами методике и полученные результаты описаны в нашем предыдущем сообщении (1).

Для настоящих опытов нуклеопротеиды из этой же опухоли были введены молодым мышатам СС<sub>57</sub> в двух других модификациях опыта, а именно, с кроличьей антисывороткой против той же самой опухоли и с такой же антисывороткой против рака молочных желез высококоракowych мышей линии А.

В первой из этих серий мы рассчитывали получить ответ на вопрос, обладает ли исследуемый бластомогенный агент такими же антигенными свойствами, как фактор молока мышей, который в условиях аналогичных опытов полностью нейтрализуется специфическими кроличьими и крысиными антисыворотками (5-8). Утвердительный ответ на поставленный вопрос вытекал бы из факта неоявления опухолей у мышей-реципиентов.

Результаты второй серии опыта должны были дать предварительные данные по вопросу о возможности биологического родства исследуемого агента с фактором молока мышей, о чем можно было бы судить также по неоявлению опухолей молочных желез у подопытных мышей. Напротив, при отсутствии между сравниваемыми агентами указанного родства опухоли у мышей-реципиентов этой серии теоретически должны были возникнуть приблизительно с той же частотой, что и при испытании нуклеопротеидов *per se*.

Опыт был начат (6 I 1950 г.) с выделения нуклеопротеидов из опухоли молочной железы больной Ле. и из опухолей этого же органа высококоракowych мышей А. Определенная часть нуклеопротеидов была использована для иммунизации кроликов, а другая, так же строго дозированная часть исследуемого материала из опухоли Ле. была позднее использована для основного опыта.

Курс иммунизации кроликов состоял из 4 введений. Дозы необезвоженных нуклеопротеидов были равны 75, 150, 300 и 600 мг на каждого кролика. Сыворотки от двух кроликов в каждом случае смешивались и хранились при +4°. При тех же условиях хранились и нуклеопротеиды, выделенные из ткани опухолей.

Перед введением их мышатам нуклеопротеиды смешивались с определенным количеством соответствующих антисывороток и на 2 часа помещались в термостат при +37°.

Исследуемый материал вводился трехкратно мышатам (самкам) СС<sub>57</sub> в возрасте от 4 до 11 дней, первый раз подкожно, два последующих внутривентриально. Дозы нуклеопротеидов на одного мышонка равнялись 310 мг в первой серии и 295 мг во второй серии опыта.

По достижении взрослого состояния подопытные мыши отсаживались от матерей и в дальнейшем в течение всего опыта находились с самцами и давали пометы, которые, во избежание нежелательного в данном случае влияние прекращения лактации (9), удалялись от матерей через 2—2½ недели после рождения. Все подопытные самки доживали до естественной смерти или убивались, если у них возникали опухоли.

Опухоли молочных желез возникли у мышей-реципиентов обеих серий опыта, причем в первой серии опухоли развились у 2 мышей из 12 и во второй — у 1 из 6 мышей, переживших 15 мес. Следовательно, результаты этого опыта еще раз показали, что нуклеопротеидные фракции из раковой опухоли больной Ле. обладали бластомогенной активностью.

Что же касается сформулированных выше основных вопросов данного исследования, то, к сожалению, на них нельзя дать окончательного ответа. На том основании, что специфическая антисыворотка не могла нейтрализовать бластомогенного действия агента из рака молочной железы человека, можно было бы думать, что этот последний не обладает антигенным свойством и в этом отношении отличается от вирусоподобного фактора молока мышей. Точно так же и на том же основании можно было бы говорить об отсутствии биологического родства между сравниваемыми агентами. Однако возможно и другое толкование полученных результатов, заключающееся в несоответствии принятых в опыте количественных соотношений антигена и антисывороток, не обеспечивших полноты нейтрализации антигена вследствие его избытка. Этот весьма важный вопрос нуждается в дальнейших систематических исследованиях.

Институт нормальной и патологической  
морфологии  
Академии медицинских наук СССР

Поступило  
23 IX 1952

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> Н. Н. Медведев, ДАН, 87, № 3 (1952). <sup>2</sup> Н. Н. Медведев, Л. М. Шабад, Вестн. АМН СССР, № 6 (1950). <sup>3</sup> В. В. Городилова, Тезисы докладов научной сессии Гос. онкологич. ин-та им. Герцена, 1952. <sup>4</sup> Н. Н. Медведев, ДАН, 83, № 6 (1952). <sup>5</sup> Н. В. Anderson, W. R. Bryan, J. Nat. Cancer Inst., 5, 2 (1944). <sup>6</sup> Р. Г. Грин, М. М. Музи, Дж. Дж. Битнер, Сборн. Биол. основы злокач. роста, М., 1950. <sup>7</sup> Р. Г. Грин, там же. <sup>8</sup> D. Imagawa, R. G. Green, H. Halverson, Proc. Exp. Biol. and Med., 68, 162 (1948). <sup>9</sup> Н. Н. Медведев, Л. М. Шабад, ДАН, 58, № 6 (1947).