Доклады Академии Наук СССР
1954. Том XCIX, № 5

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ

Э. Е. УМАНСКИЙ и Л. К. РЫЖКОВА

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ У АКСОЛОТЛЯ ВВЕДЕНИЕМ КРИСТАЛЛОВ МЕТИЛХОЛАНТРЕНА

(Представлено академиком А. И. Абрикосовым 15 X 1954)

Ряд авторов пытался вызвать у хвостатых амфибий возникновение злокачественных опухолей под влиянием веществ, оказывающих бластомогенное действие на ткани млекопитающих. В опытах А. А. Передельского ([7]) и Д. М. Федотова ([9]), вводивших под кожу аксолотлей 1, 2, 5, 6-дибензантрацен в свернувшемся курином белке, были получены воспалительные разрастания эпителия в виде трубок, через которые происходила элиминация введенных веществ. Сходные результаты получили также Н. В. Насонов ([6]), Г. В. Гаршин ([1]), А. А. Заварзин ([2, 3]), Ф. Лазаренко ([5]). В нашей лаборатории Н. Н. Шевченко ([11]) в результате введения метилхолантрена в ткани аксолотлей получала образования, имевшие характер сарком.

В целях дальнейшего изучения действия кристаллов метилхолантрена на ткани аксолотлей и сопоставления его с действием веществ, вызывающих воспалительную реакцию, мы поставили опыты, краткое описание которых приводится ниже.

Серия I. Введение кусочков целлоидина под кожу конечности аксолотлей. Мелкие кусочки целлоидина, введенные в толщу мышцы, вызывали очаги возбуждения соединительной ткани, образование капсул соединительной ткани вокруг целлоидина. Сюда же внедрялись выросты эпителия через кориум.

Серия II. Введение формалинового масла под кожу конечности аксолотлей. Следствием введения под кожу «формалинового» масла (по Гаршину) явились соединительнотканные цисты. Если последние располагались недалеко от кожи, происходило врастание эпителия по направлению к капле «формалинового» масла. Эти врастания весьма сходны с описанными в серии I.

Серия III. Введение метилхолантрена под кожу конечности, хвоста и головы аксолотля. 100 животным было введено под кожу незначительное количество кристаллов метилхолантрена. Возникновение злокачественных разрастаний эпителия констатировано у 80 животных из 100. Злокачественные врастания появляются через 80—90 дней после введения метилхолантрена. Наблюдается разрыхление базального слоя эпителия и значительное увеличение числа клеток. Эпителий образует глубокие впячивания внутрь. Разрушается плотный слой кориума кожи (stratum compactum). Базальная мембрана эпителия исчезает. Клетки эпителия становятся атипичными, весьма полиморфными по размерам и форме, особенно в местах глубокого впячивания эпителия. Очень велико число клеток с пикнотическими ядрами, лишенными структуры. Языки эпителия, глубоко вросшие под кожу, начи-

нают разрастаться вдоль мышц, глубоко проникая между мышечными волокнами. Отдельные группы эпителиальных клеток теряют связь с языками эпителия и компактными группами распространяются вдоль нервов. В местах, где эпителиальные тяжи и отдельные группы клеток проникли в толщу мышц, наступает такое разрушение мышечных волокон ее, что среди опухолевых клеток встречаются лишь обрывки мышц.

Опухоль растет медленно и через 1 г. 3 мес. в ее структуре особых изменений не наблюдается. При введении метилхолантрена в хвост наблюдалось образование дополнительного хвоста, снабженного нервной системой в виде типичного хвостового отдела спинного мозга. Очевидно, формообразовательные процессы могут осуществляться одновременно с опухолевым процессом, так как возникающий дополнительный хвост также имел в своих тканях опухолевые разрастания.

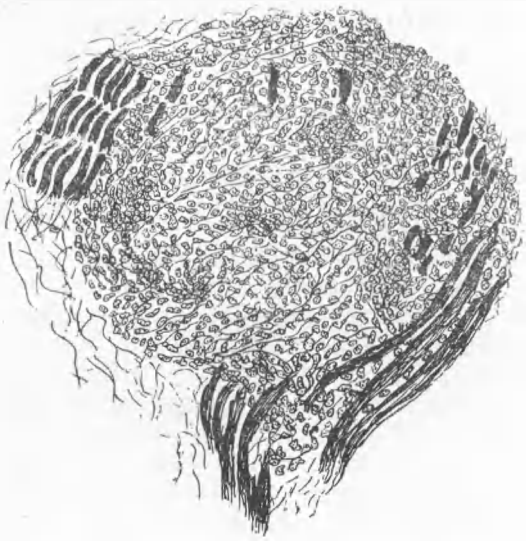


Рис. 1. Очаг злокачественных опухолевых клеток, возникший в конечности аксолотля в результате введения кристаллов метилхолантрена. Видны обрывки разрушенных мышечных волокон и группы злокачественных клеток

У двух аксолотлей с хорошо развитыми опухолями в конечностях был вызван метаморфоз тиреоидином. Метаморфоз не оказал существенного влияния на опухолевый рост.

Серия IV. Введение метилхолантрена под кожу конечности аксолотлей с последующей ампутацией конечности. Вследствие введения кристаллов метилхолантрена в конечности аксолотлей через 3 мес. появились опухоли. Конечности аксолотлей были ампутированы через середину опухоли так, чтобы в проксимальной части конечности осталось значительное количество опухолевого разрастания. Дистальный отрезок конечности был зафиксирован и изучен на срезах. Гистологически в нем было установлено наличие злокачественного новообразования (см. рис. 1).

Через месяц после ампутации отмечена нормально идущая регенерация конечности у всех без исключения животных. В зафиксированных регенератах в возрасте 1,5 мес. после ампутации установлено наличие опухолевых разрастаний. Следовательно, несмотря на то, что опухолевые разрастания после ампутации очутились на самой ампутационной поверхности, они не препятствовали процессам регенерации. Аналогичное явление было установлено в нашей лаборатории Н. Н. Шевченко еще в 1941 г. Результаты эти стоят в полном противоречии с представлениями Б. П. Токина ([8]), которые он обосновывает своими опытами по смазыванию ампутационной поверхности дегтем. Мы считаем, что опыты Б. П. Токина не подтверждают его представления, ибо торможение регенерации, установленное им, являлось результатом не возникновения процессов малигнизации, а результатом хронического разрушения дегтем ампутационной поверхности, в особенности эпителиальной пленки. Достаточно было прекратить смазывание дегтем, как регенерация возобновлялась. То же имело место и в опытах А. Филатовой ([10]) с 3,4-бензпиреном.

Нет никакого сомнения, что регенерация конечностей у амфибий в опытах Токина и Филатовой и заживление ран у млекопитающих в опы-

тах А. Здруйковской (4) тормозились не под влиянием канцерогенного агента как специфического начала, а были вызваны некрозом тканей, возникшим вследствие токсичности примененных веществ. Поэтому проводить сопоставление опухолевого роста и процесса регенерации на основе результатов работ Б. П. Токина нельзя.

Серия V. Введение кристаллов метилхолантрена в полость черепа аксолотлей. 100 животным через разрез на темени в полость черепа были введены кристаллы метилхолантрена. Над местом введения метилхолантрена наблюдалась депигментация кожи. На сразах было установлено, что в полости черепа над мозгом и с левой стороны имеются многочисленные узелки, обильно заполняющие полость черепа. Узелки располагаются также в отверстии черепа и над

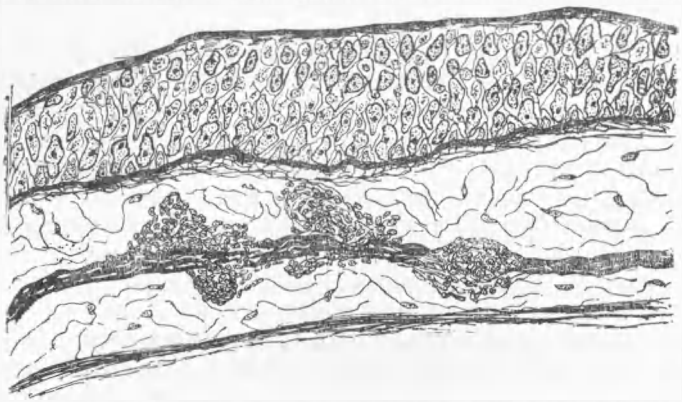


Рис. 2. Злокачественные опухолевые клетки, распространяющиеся по нерву от основного очага, изображенного на рис. 1

отверстием, примыкая к эпителию, лежащему над этим местом. При пересмотре ряда срезов удалось установить, что появление этих узелков обусловлено врастанием эпителия в полость черепа. Эпителиальные узлы образуют цисты с полостью внутри. Узелковые разрастания охватывают мозг почти со всех сторон. Врастания опухоли в мозг ни разу не наблюдалось.

Таким образом, опытами этой серии была показана исключительная способность эпителия к врастанию внутрь к месту локализации метилхолантрена. Следовательно, первой реакцией на введение метилхолантрена является в данном случае воспалительная реакция эпителия.

Однако остается невыясненным, может ли эпителий давать такие глубокие врастания в ответ на введение обычных инородных тел, или в данном случае мы имеем дело уже со специфичной реакцией эпителия на канцерогенное вещество. Есть основание полагать, что второе предположение более вероятно. Для проверки правильности высказанного выше предположения была произведена перевивка опухолей (полученных введением в ткани аксолотля метилхолантрена) в ткани других животных. Было поставлено 50 опытов (серия VI). Имплантация производилась под кожу головы. Приводим описание одного из опытов.

Под кожу головы аксолотля гомотрансплантировали опухоли размером 1—2 мм в поперечнике. Через 2 мес. животное было убито, голова зафиксирована целиком. На срезах удалось констатировать, что опухоль сохраняет характерный для нее полиморфизм клеток, врастает в мышцы хозяина и разрушает их (рис. 3 на вклейке к стр. 841). Остальные опыты этой серии дали те же результаты. Они показали злокачественный характер исследуемых новообразований.

Серия VII. Имплантация опухолей с одновременным введением инородного тела. Одновременно с опухолевым имплантатом под кожу аксолотля вводился в качестве инородного тела кусочек целлоидина. Конечности зафиксированы через 3 мес. На срезах было установлено образование двух родов разрастаний: рост опухоли и воспалительное разрастание эпителия, клетки которого, окружая инородное тело, изолировали его. Несмотря на близкое соседство, эти разрастания хорошо различаются друг от друга и между ними явственно различима граница. Объединения этих двух разрастаний не происходит, что также свидетельствует о различной их природе.

Изложенный выше материал показывает, что метилхолантрен не только у млекопитающих, но и у хвостатых амфибий может вызывать атипический рост эпителия, приобретающий характер злокачественного новообразования (карциномы). Однако при этом имеются существенные отличия, а именно:

1. Порог бластомогенного действия метилхолантрена у млекопитающих гораздо ниже, чем у хвостатых амфибий. У первых злокачественные новообразования возникают при введении слабых растворов, у вторых — лишь при введении кристаллов.

2. Разрушительное действие индуцированных метилхолантреном новообразований у млекопитающих гораздо значительнее, чем у хвостатых амфибий. У первых бурный инфильтрирующий и деструирующий рост приводит к гибели; у вторых такой рост несколько замедлен.

3. В отличие от млекопитающих, метилхолантрен может вызвать у хвостатых амфибий не только бластомогенез, но и органогенез, подобно тому, как это имело место в опытах Е. А. Финкельштейна и Г. Н. Рухова с раствором 9,10-диметил-1,2-бензантрацена, а также в опытах Бридис ([12]).

Таким образом, наряду со сходством действия метилхолантрена на организм млекопитающих и хвостатых амфибий можно отметить также и существенные качественные и количественные отличия, зависящие, надо думать, от разных уровней филогенетического развития и разной способности к регенерации этих животных.

Поступило
13 V 1954

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

[1] Г. В. Гаршин, Воспалительные разрастания эпителия, их биологическое значение и отношение к проблеме рака, Л., 1939. [2] А. А. Заварзин, Изв. Пермск. биол. инст., в. 2, **4**, 39 (1925). [3] А. А. Заварзин, Очерки эволюционной гистологии крови и соединительной ткани, 1947. [4] А. И. Здруйковская, ДАН, **30**, № 9, 865 (1941). [5] Ф. Лазаренко, Изв. Пермск. биол. инст., **2**, (1924). [6] Н. В. Насонов, ДАН, **4**, № 2, 97, 101 (1936). [7] А. А. Передельский, Изв. АН СССР, сер. биол., № 3, 480 (1941). [8] Б. П. Токин, ДАН, **29**, № 7, 518 (1940); **29**, № 8—9, 631 (1940); Журн. общ. биол., **3**, № 4 (1942). [9] Д. М. Федотов, ДАН, **31**, № 1, 81 (1941). [10] А. Филатова, ДАН, **59**, № 3, 353 (1948). [11] Н. Н. Шевченко, ДАН, **31**, № 5, 507 (1941). [12] Ch. Breedis, Canc. Res., **10**, No. 4 (1950).