



ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ НКЗ СССР

ЗАСЛУЖЕННЫЙ ДЕЯТЕЛЬ НАУКИ,  
ПРОФЕССОР  
К. П. УЛЕЗКО-СТРОГАНОВА

ПРОБЛЕМА РАКА  
И  
АКТИВНАЯ МЕЗЕНХИМА



ЛЕНИНГРАД  
1940

ЗАСЛ. ДЕЯТЕЛЬ НАУКИ, ПРОФЕССОР  
К. П. УЛЕЗКО-СТРОГАНОВА

*2015-45  
Менделеев*

# ПРОБЛЕМА РАКА И АКТИВНАЯ МЕЗЕНХИМА

(МОНОГРАФИЯ)

## О П Е Ч А Т К И

Стр.	Строка	Напечатано	Следует читать
5	9 снизу	прекарциноматозное	прекарциноматозное
18	10 сверху	с белесоватым участком	белесоватым участкам
28	10 "	правильное	правильнее
66	1 "	к аденому	в аденому

Проблема рака

ИЗДАНИЕ ВСЕСОЮЗНОГО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО  
АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА НКЗ СССР

ЛЕНИНГРАД

1940

ИНВЕНТАР

№ 19293

1972

2012

618.1

---

Ответственный редактор

Проф. С. А. Ягунов

Технический редактор

Л. С. Гинзбург

Общее наблюдение

О. С. Альтшуллер

---

88801

## **ПРОБЛЕМА РАКА И АКТИВНАЯ МЕЗЕНХИМА**

Значение сосудисто-соединительной ткани (Р. Э. С., активной мезенхимы), как одного из основных и главнейших регуляторов обмена веществ и, следовательно, тканевого роста, в патогенезе злокачественных новообразований, и основы для их диагностики, профилактики и терапии.

---

## ГЛАВА I

### **Эпителиальные разращения в женской половой сфере и их значение при возникновении рака.**

Патологический рост тканей, особенно эпителия, в виде различного рода разращений, воспалительных, регенераторных или гормональных, всегда останавливал на себе внимание исследователей вообще и гинекологов в частности, так как подобные гиперплазии довольно часто встречаются в различных отделах гениталий. Достаточно вспомнить разращения эпителия при воспалительных процессах на влагалищной части или шейки (при возникновении эрозий и псевдоэрозий, особенно в периоде их заживления), эндометрия, эндосальпинкса и пр.; или же эпителиальные разращения которые развиваются главным образом под влиянием гормональных раздражителей, каковы различного рода эндометриозы или эндометроидные гетеротопии.

Эпителиальные разращения несомненно заслуживают внимательного изучения не только потому, что в некоторых случаях они дают злокачественный рост, что послужило основанием для ряда исследователей рассматривать их, как прекардиноматозное состояние.

И действительно, даже морфологические особенности таких разращений позволяют объяснить наклонность их давать иногда злокачественный рост.

Эпителиальная гиперплазия уже сама по себе говорит о ненормальном, чрезмерном росте эпителия. Напряженный рост свидетельствует о совершившихся уже биологических изменениях в клетке, приближающих ее в известной степени к злокачественной.

Кроме того, знакомство с эпителиальными гиперплазиями имеет весьма важное значение при диагностической установке ранних форм рака. В случаях чрезмерных разращений эпителия, будут ли они воспалительного или регенераторного характера, получают картины, дающие повод смешивать их с началом рака. Гинзельман считает даже некоторые стадии таких гиперплазий раком, называя их „молодым раком“.

Первый вопрос, который является при изучении эпителиальной гиперплазии — это вопрос о причинах, дающих толчок к чрезмерному росту эпителия. При анализе различных факторов, вызывающих усиленный эпителиальный рост, кроме патологических, экзогенных и эндогенных (воспалительных раздражений), которые следует признать преобладающими в большинстве случаев, надо иметь в виду и физиологические, которые при нарушении гормональной корреляции также играют немаловажную роль.

Проявляясь при физиологических процессах в женской половой сфере, например, при менструальном цикле, эпителиальная гиперплазия слизистой эндометрия (пролиферационный стадий) объясняется в настоящее время действием полового гормона-фолликулина.

Работами Гичмана (Hitschmann) и Адлера (Adler), Р. Мейер (R. Meyer), Цондека (Zondek) и Ашгейма (Aschheim), всесторонне освещен вопрос о циклических изменениях слизистой оболочки с ее железистым аппаратом под влиянием половых гормонов, выделение и регуляция которых физиологически связаны с функцией яичников. Таким образом эндогенным фактором, обуславливающим физиологическую гиперплазию эндометрия, являются половые гормоны (фолликулин). В случаях заболевания яичников и расстройства их функции или других каких-либо причин (заболевания гипофиза), происходит нарушение гормонального равновесия; половые гормоны, проявляя свое влияние вне физиологических условий дают гиперплазии патологические. Тогда в женских половых органах, включая и молочную железу, возникает ряд патологических форм гиперплазий. Сюда относится та патологическая форма эндометрия, которая описывается под именем *Hyperplasia Endometrii* и нередко тот своеобразный процесс, который известен под именем эндометриодных разращений в органах половой сферы и аденозов в молочной железе.

С тех пор как была найдена аналогичная химическая структура фолликулина с химически чистыми карциноген-

ными веществами (дибензатрацен), Лакассань (Lacassagnes), Пирсон (Pierson), Эфкеманн (Effkemann) и др., путем продолжительного введения фолликулина животным (мышам и кроликам), получили не только эпителиальные гиперплазии в слизистой оболочке маточных рогов и эндометриодные гетеротопии, но в известном проценте случаев и рак.

Кроме половых гормонов, имеется целый ряд экзогенных раздражителей, вызывающих интенсивный рост эпителия. Вопрос о роли раздражения и характере различных раздражителей широко освещен со времени Вирхова.

К ним относятся все патогенные бактерии. Экзогенные раздражители являются источником различных патологических процессов в организме воспалительного характера, которые нередко сопровождаются эпителиальными гиперплазиями. Можно сказать, что большинство эпителиальных гиперплазий связаны именно с воспалительными процессами или возникают на воспалительной почве. Изучение таких эпителиальных разражений показало, что всякий раздражитель оказывает местно свое влияние одновременно на эпителий и прилежащую соединительную ткань, что обнаруживается соответственными в них изменениями.

Пытаясь привести ряд картин эпителиальных разражений в области женской половой сферы (описанных мною еще в 1908 г.), остановимся прежде всего на матке, именно на ее влагалищной части, где столь часто встречаются „изъязвления“, так называемые эрозии, псевдоэрозии и затяжные хронические эндоцервициты. В связи с указанными процессами здесь часто происходят воспалительные и регенераторные эпителиальные разражения. Достаточно вспомнить какие, регенераторные гиперплазии эпителия наблюдаются при гоноррейной язве. Благодаря чрезмерному росту, эпителий не успевает дифференцироваться и морфологически принимает характер атипического (рис. 1).

Кроме полиморфизма, гиперхроматоза, многочисленных митозов правильных и неправильных, указывающих на усиленный рост, местами он нарушает физиологическую границу, давая большие или меньшие врастания в соединительную ткань. По своей морфологической структуре он не отличается от эпителия в раковых гнездах. И лишь сравнительно поверхностное расположение эпителиальных разрастаний и наличие воспалительного инфильтрата заставляют иногда в случае подозрения в дальнейшем возможности злокачественного роста, данную больную оставить некоторое время под наблюдением при одновременном

устранении воспалительных раздражений, чтобы окончательно выяснить характер процесса. Пробная вырезка в данном случае, взятая через месяц, дала вполне ясную картину заживления гонорройной язвы (рис. 2 и 3).

Но особенно обширные разрастания эпителия наблюдаются в процессе развития, главным же образом в периоде заживления, так называемых псевдоэрозий, равным образом и при щечных полипах. Достаточно сравнить картину псевдоэрозий в периоде заживления ее в момент бурного разрастания эпителия, когда он погружается в псевдоэрозионные железы или окружает их, способствуя их разрушению (рис. 4); через месяц, когда регенерация приближается к концу, можно решить вопрос, в каком направлении идет рост эпителия (рис. 5). Наличие желез указывает на стадию процесса заживления псевдоэрозии, однако ввиду возможного перехода в злокачественную форму следует сделать через 2—3-недельный промежуток повторную биопсию. Анализированные случаи дали как раз благоприятные результаты, но встречаются и картины явного рака, происхождение которого несомненно можно связать с бывшей псевдоэрозией (рис. 6). Из этого ясно, сколько внимания требуется для правильной оценки эпителиальных гиперплазий.

Слизистые полипы шейки (цервикального канала) или эндометрия, подвергаясь раздражению и представляя нередко сочетание цилиндрического и плоского эпителия (при выхождении полипа за наружный зев), дают также подозрительные по своей атипичности картины разрастания эпителия.

В области эндометрия следует иметь в виду его патологические воспалительные формы: гиперпластический эндометрит (*Endometritis hyperplastica*), особенно же гиперплазию эндометрия (*Hyperplasia Endometrii*), происходящую на почве дисфункции яичника, когда слизистая теряет дифференцировку на базальный и функциональный слои и дает картину сплошного аденоматозного характера (рис. 7).

Подобные картины наблюдаются в эндометрии при продолжительном лечении фолликулином. В настоящее время возникновение нередко встречающихся в молочных железах аденозов, на почве которых часто происходят раки, приписывается также действию половых гормонов.

Происхождение значительного числа эндометриозов как внутренних, так и наружных объясняют также за счет гормональных раздражителей (половые гормоны), что до-

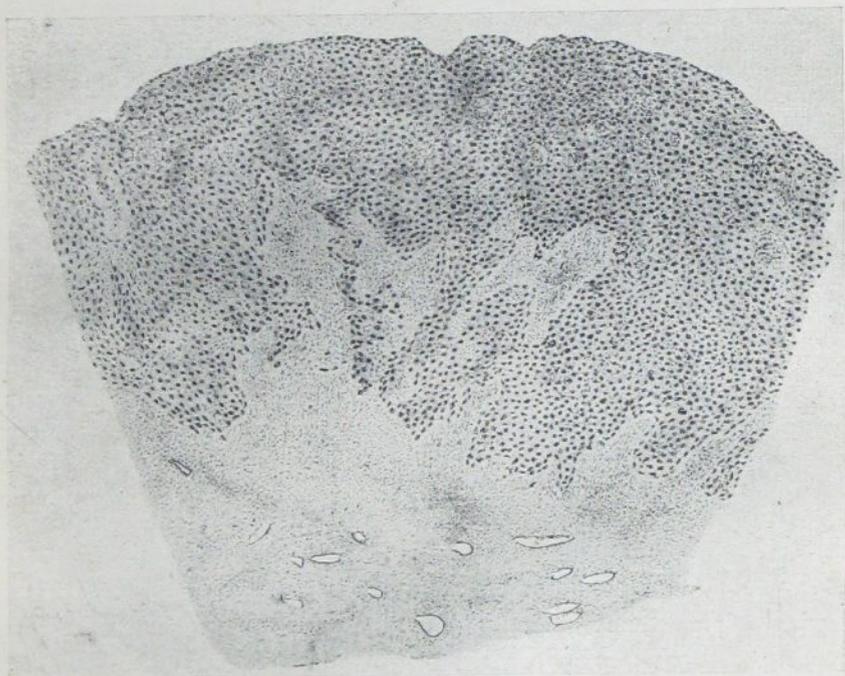


Рис. 1. Атипическое регенераторное разрастание эпителия при заживлении гонорройной язвы.



Рис. 2 и 3. Через месяц. Постепенная дифференцировка эпителия к полной регенерации.

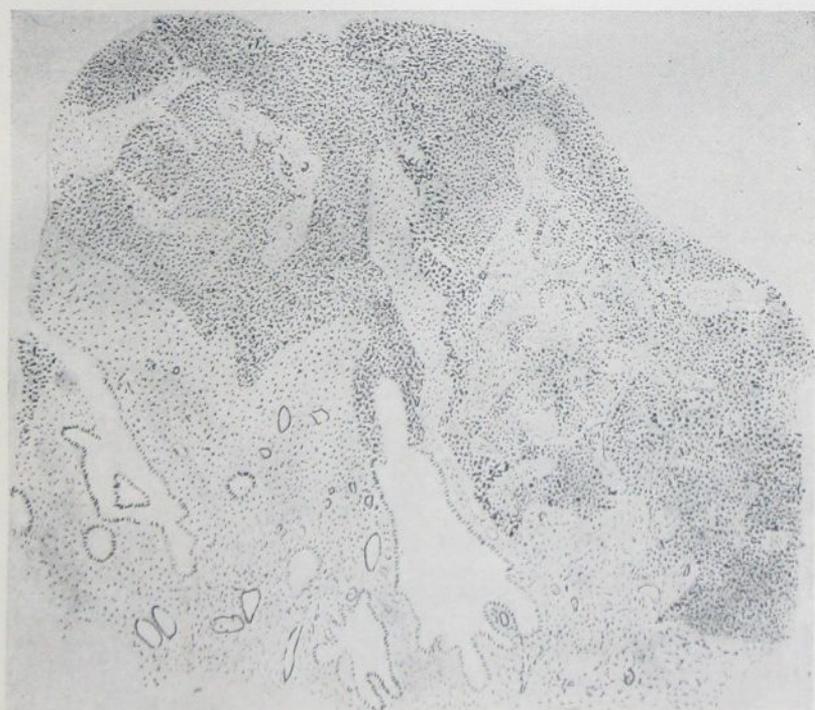
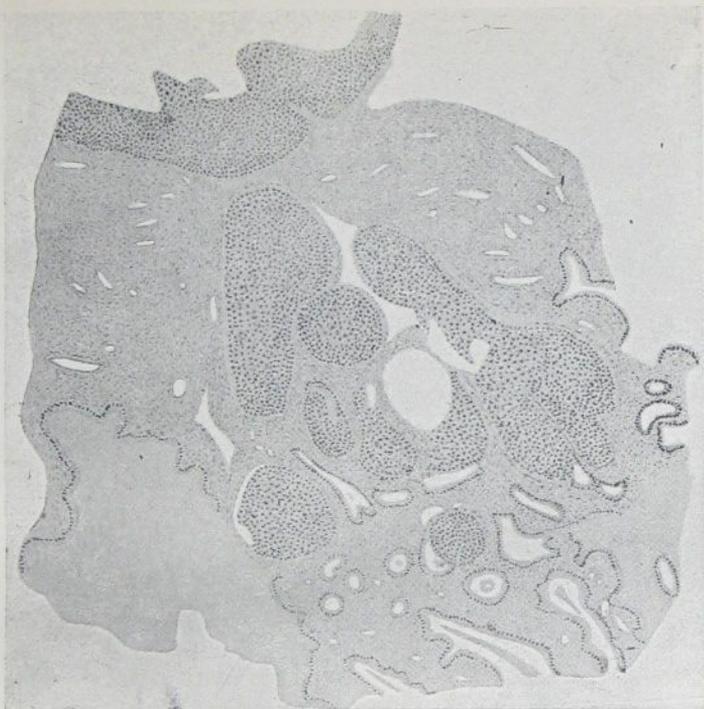


Рис. 4 и 4-а. Эпителиальные гиперплазии в период заживления псевдо-эрозии (регенераторные).



Рис. 5. Картина приблизительно из той же области что на рис. 4 через месяц.

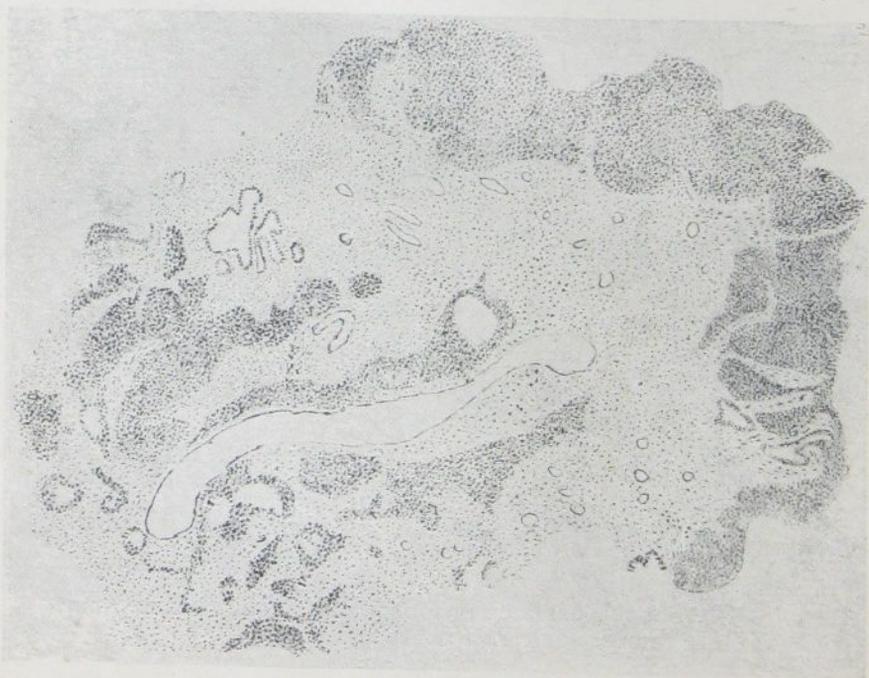


Рис. 6. Плоскоклеточковый рак на почве бывшей псевдоэрозии.

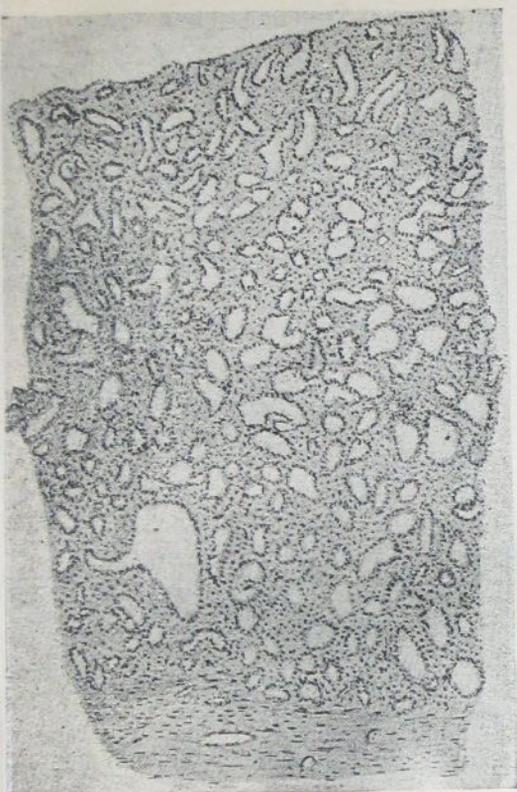


Рис. 7. Гиперплазия эндометрия на почве дисфункции яичника (гормонального происхождения).

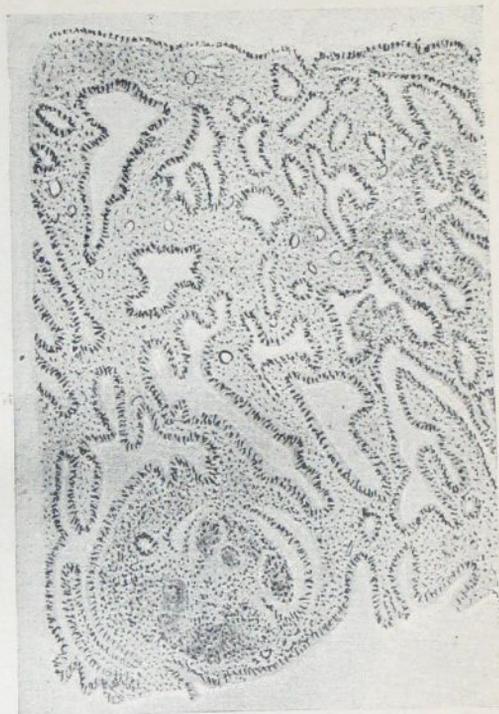


Рис. 8. Аденоматозная ткань в слизистой оболочке фаллопиевой трубы при *tbc* (в начальных стадиях процесса)



Рис. 9. Стенка папиллярной пролиферирующей кисты:



Рис. 10. Эпителиальная гиперплазия на поверхности сосочков кисты.

казывается вышеприведенными опытами (Пирсон, Лакассань и др.).

В литературе приводятся случаи перехода аденоматриозов в аденокарциному.

Доброкачественные опухоли могут быть также отнесены к прекарциноматозным состояниям, так как установлено наблюдениями, что они имеют склонность к злокачественному росту, так например, миомы переходят в злокачественные миомы или миосаркомы — в 3-5% случаев. С установкой этиологических моментов в генезе миом и аденом со стороны воспалительных и гормональных раздражений в литературе от времени до времени уже проводится мысль, что некоторые доброкачественные опухоли могут быть рассматриваемы, как результат воспалительных и регенераторных гиперплазий.

Переходя далее к фаллопиевым трубам, достаточно напомнить о процессе возникновения первичного рака трубы. Последний как известно представляет собой очень редкое заболевание здесь, но возникновение его обычно связывается с долго длящимися хроническими воспалительными процессами, особенно при туберкулезном поражении труб, когда вначале туберкулезного поражения в слизистой оболочке трубы, нормально вовсе лишенной желез, происходит картина настоящего аденоматоза (рис. 8). Последующее высыпание бугорков останавливает дальнейший рост железистых разращений и ведет их к разрушению. Относительная редкость первичного рака фаллопиевой трубы, несмотря на столь частые воспалительные заболевания их, не является противоречием, как бы это казалось на первый взгляд. Часто подвергаясь воспалительным заболеваниям, фаллопиева труба столь же часто претерпевает повторные воспалительные обострения, интенсивность которых, как уже доказано в настоящее время, может быть препятствием для возникновения рака.

Пролиферирующие кисты яичников, железистые и особенно папиллярные (рис. 9), характеризующиеся обильными эпителиальными разращениями (рис. 10) нередко служат источником „ракового перерождения“, по данным клиники Д. О. Отта в 40%, по другим до 50%.

Наконец, пышные разращения трофобласта, особенно же в патологических случаях, при пузырьном заносе, также дают иногда злокачественный рост.

Хорионэпителиома, известная нам как одна из злокачественных форм, по данным ди-Ляторе, Гичмана и др. в 50% всех случаев, возникает на почве бывшего пузырь-

ного заноса, характеризующегося чрезвычайным разращением клеток ворсинчатого покрова.

Этот краткий обзор эпителиальных гиперплазий женской половой сферы дает яркие примеры и доказательства значения эпителиальных разращений при возникновении злокачественных новообразований и в частности рака. Поэтому вполне понятно, что их относят к предраковым заболеваниям или состояниям.

Ввиду недостаточной ясности в патогенезе рака и естественного стремления выработать какие-либо профилактические меры для предупреждения и борьбы с ним на основании наблюдений и опытов, внимание остановилось на некоторых патологических формах, на почве которых развивался рак.

Орт в 1897 г. назвал такие формы предраковыми, разумея под этим термином более или менее определенные морфологические изменения, из которых может развиваться рак. К нему присоединились Дарье (Darjé) и Менетье (Menetyèr) 1908—1910 г. Но как выяснилось из дальнейших исследований, этот термин „предрак“, заключая в себе те же неясности, как и самое понятие о раке, не дает чего-либо определенного, и потому одни авторы охотно приняли учение о „предраке“, другие же отнеслись и относятся к нему отрицательно, ссылаясь на то, что морфологическая картина состояний, к которым относится предрак, не имеет ничего характерного и по ней невозможно сказать утвердительно, разовьется ли рак или нет. Так например, Борст, соглашаясь в общем, что к предраку могут быть отнесены все атипические эпителиальные разращения, самый же термин справедливо считает неясным и ошибочным.

Дамберг сущность предрака объясняла повторной регенерацией разрушающегося эпителия. Фишер-Вазельс с точки зрения своей регенерационной теории рака считает, что к „предраку“ могут быть отнесены все те процессы, которые связаны с регенеративным ростом и которые, следовательно, могут служить источником новообразования. Он предлагает заменить термин „предрак“ *пребластоматозным состоянием*.

Дарье называет предраковыми такие заболевания, которые часто переходят в рак. Он различает три вида предракового состояния:

1. *Уродства кожи*, как например, пигментные пятна.

2. *Дегенеративные изменения кожи*: старческое перерождение кожи, пигментная ксеродерма, профессиональ-

ные дерматиты, вызванные, например, действием радия и т. п.

3. *Воспалительные процессы*, в котором он относит лейкоплакию, язвенные процессы, фистулы, дерматозы у трубочистов и у работников на дегтярном производстве.

Менетье делит все предраковые состояния на 2 группы, которые объясняются:

- 1) недостатком развития и
- 2) воспалительными процессами.

К первой группе относит *родимые пятна, остатки Вольфовых тел, Мюллеровых ходов* и проч.

Ко второй, — *гиперпластические процессы слизистых оболочек и кожи*, как например, папилломы — от действия профессиональных вредностей (рентген); в железистых органах аденомы. По его мнению, рак представляет собой конечный стадий длинного ряда патологических процессов в данном органе или ткани. Подобно Дарье, он относит к предраку рубцы, старые фистулезные ходы, кожные изменения у трубочистов, у работающих с мышьяком, парафином, анилином, и рентгеном. К предракам же относит доброкачественные опухоли, лейкоплакии, полипы, родимые пятна, пигментную ксеродерму, а также болезнь Педжетта, кератоз Бовена и проч.

Фишер-Вазельс выделяет следующие группы;

- 1) Эмбриональные расстройства дифференцировки тканей.
- 2) Патологические регенерации.
- 3) Регенерации в эмбриональной порочно-дифференцированной ткани.
- 4) Образование опухоли.

Штар придерживается приблизительно той же группировки и предлагает заменить термин предрак другим — *„подозрительный на рак“*.

Мы давно пользуемся этим определением *„подозрительный на рак“* во всех случаях, когда требуется повторная биопсия.

Так как предрак не решает вопроса, разовьется ли рак или нет, то Штейнберг считает этот термин излишним. Ввиду той же неопределенности некоторые авторы — Дитрих рекомендует пользоваться им с большой осторожностью; Дельман предлагает его сохранить для таких состояний клеток и тканей, которые могут давать повод к злокачественному росту. Столь же неясно и деление предраковых состояний, предложенное Ашофом:

- 1) безусловный преанцер,
- 2) изменения, подозрительные на канцер,
- 3) изменения, стоящие на границе подозрений на рак.

Дерман, анализируя взгляды различных авторов на предрак, делает заключение, что если гистологически предраковое заболевание не дает ничего определенного, то клинически оно не лишено значения и особенно это относится к коже.

По Халипскому существует ряд заболеваний кожи, которые часто обнаруживают склонность к переходу в рак. Благодаря доступности кожи для наблюдения, прекарциноматозные изменения ее легко могут оцениваться путем простого осмотра. Автор предлагает разделить все прекарциноматозные заболевания кожи на 3 группы.

К первой относятся те заболевания кожи, которые почти всегда ведут к образованию рака. Таковы: болезнь Педжетта, Бовена, пигментозная ксеродерма.

Ко второй группе отнесены те заболевания кожи, которые часто ведут к образованию рака, как старческий кератоз, профессиональные дерматозы, лейкоплекии, папилломы и проч.

И третья группа заболеваний кожи, которая иногда превращается в рак, как волчанка, хронические язвенные и воспалительные заболевания кожи, свищи, рубцы, родимые пятна и проч.

Все же время перехода кожной прекарциномы в рак не поддается учету; иногда оно длится на протяжении не одного десятка лет. Всякого рода изменения в прекарциноме, должны находиться под контролем; особенно если эти изменения прогрессируют, дают заметное увеличение роста по поверхности и в глубину, уплотняют, изъязвляются или покрываются бородавчатыми или грибовидными разрастаниями. Такие изменения вызывают подозрение на переход преанцерного состояния в карциному.

Мельников, давший обстоятельный анализ учения о предраковых заболеваниях, определяет предрак, как местные (наследственные, врожденные, приобретенные) доброкачественные заболевания кожи или слизистых оболочек, или паренхиматозного органа, которые, подвергаясь постоянному раздражению неспецифического характера и будучи запущены, при наложении ряда *эндогенных причин* (возраст, наследственность) и *экзогенных* (профессиональных, бытовых и проч.) в известном проценте случаев переходят в рак.

Жорж Гелльгорн (Georg Gellhorn) к предракам на шейке относит: цервикальные разрывы, эрозии, декубитальные язвы, а также сифилитические и туберкулезные.

Вильярд и Монтель считают хронические цервициты и эрозии теми процессами, которые дают толчок для прекарциноматозных состояний: последние морфологически выражаются изменениями, наступающими в эпителиальном слое, усиленным ростом его и появлением атипических митозов.

Келер и Фикер (Keller и v. de Vyker) присоединяются к другим авторам, что лейкоплакии и эрозии могут быть отнесены к прекарциноматозным состояниям и для ранней диагностики рекомендуют повторные биопсии через месяца два.

Как видно из приведенных данных, в основе прекарциноматозного состояния лежат врожденные недостатки развития, различного рода экзогенные раздражения (профессиональные вредности, ведущие к хроническим воспалительным процессам) и эндогенные.

Вопрос об эндогенных факторах выдвигается со времени учета гормональных влияний (половые гормоны), вызывающих, особенно в женских половых органах, эпителиальные гиперплазии, как это указано выше.

Гофбауер (Hofbauer) говорит, что доказательства гормонального происхождения предраковых изменений женской половой сферы установлены. Некоторые авторы рассматривают проблему рака как гормональную проблему Консулов и Димитраков (Konsuloff и Dimitrakoff). С другой стороны ряд авторов Мюльман (Mühlmann) выдвигают значение вегетативной нервной системы в образовании рака.

Вишневский и Голышева в статье к вопросу о предрасположении, основываясь на учении Сперанского, высказывают мнение, что в основе предрасположения к появлению местных патологических процессов лежит первоначальное изменение соответствующих нервных отделов, связанных с трофикой ткани на периферии. Если роль гормонов в развитии гиперплазий вполне доказана, то роль вегетативной нервной системы не так очевидна. Но в общей сумме процессов, протекающих в организме, конечно, и нервная система не может не участвовать в той или другой степени.

В этих поисках выяснения причины предраковых состояний выражается стремление подойти к выяснению *патогенеза* рака.

При изучении эпителиальных разражений женских половых органов в 1907—1908 гг. мне удалось подметить, что *возникновение, рост и судьба их находятся в тесной за-*

*зависимости от состояния той соединительной ткани, в которой они развиваются.*

Дифференцировка эпителия на влагалищной части при заживлении язв и псевдоэрозий, происходит одновременно с восстановлением нормальной стромы после исчезновения воспалительного инфильтрата; или, например, разрушение аденоматозных разражений в фаллопиевой трубе, развивающееся на месте эндосальпинкса, вначале заболевания ее туберкулезом, происходит по мере высыпания бугорков и проч.

Отсюда предположения:

1) о регулирующем влиянии сосудисто-соединительной ткани на эпителиальный рост и

2) о необходимости оценки состояния соединительной ткани при изучении возникновения и судьбы означенных гиперплазий.

Эти предположения легли в основу всей моей последующей работы над патологическим ростом тканей до злокачественного включительно.

Для изучения предраковых состояний и их отношения к возникновению рака, искусственный дегтярный рак дал весьма ценный объект, так как картины изменения эпителия в области смазывания до возникновения рака вполне соответствуют изменениям его в прекарциноматозах; но здесь эти изменения тем более ценны для наблюдения, что они обычно переходят в рак. И действительно, в области смазывания наблюдаются гиперплазии эпителия, кератоз, гиперкератоз его, кожные рога, папилломы и проч. При получении искусственного рака не только повторяются экспериментально все те изменения эпителия, которые он претерпевает в кожном, например, прекарциноматозе, но кроме того создается возможность более глубоко подойти к пониманию сущности прекарциномы, что некоторыми авторами затрагивалось очень осторожно или лишь в форме предположения.

Я имею в виду указания некоторых авторов на значение местного и общего предрасположения при возникновении прекарциномы.

Как известно, Рибберт (Riebbert) первый описал участие соединительной ткани в отщеплении эпителия от элементов материнского эпителиального слоя. Позже Борман доказывает, что проникающему росту эпителия предшествует дистрофия и дегенерация коллагенных и эластических волокон, а также лимфоцитарный и лейкоцитарный инфильтрат. Выше я уже привела собственные предположения.

Богомолец сущность предрака объясняет анатомическими и функциональными изменениями соединительной ткани, понижением ее жизнедеятельности.

Кулеша на стр. 311 своего курса патологической Анатомии (1930 г.) определенно указывает на зависимость эпителия от прилежащей соединительной ткани „Участие хронического воспаления особенно явственно сказывается на превращениях эпителия, отдельные виды которого могут видимо существовать только на совершенно определенно построенной соединительно-тканной основе (подстилке). Эпителий меняет свои морфологические свойства в зависимости от развития в ней воспалений, с которыми меняется и питание...“.

В этих указаниях последних авторов заключаются первые шаги к выяснению и пониманию другого важного фактора в патогенезе эпителиальных гиперплазий рака.

В литературе имеются многочисленные наблюдения и опыты, доказывающие, каким путем создаются условия, предрасполагающие или ускоряющие появление рака, а следовательно, и прекарциноматозов. С этой целью некоторые авторы, нанося скарификации на коже, пытались ускорить появления опухоли и это нередко удавалось; или перед смазыванием дегтем соответственный участок кожи обтирался петроль-эфиром Битманн (Bittmann), или вводились под кожу какие-либо вещества, как шарлах, нафта-ломин и пр. (Шор). Изменением характера питания и особенно витаминного баланса Р. Эрдман (R. Erdmann), Гаген (Gagen), Улезко-Строганова, можно было ускорить или замедлить возникновение и рост опухоли. Попытки получить опухоли прививкой зародышей или эмбриональных тканей давали различные результаты. Асканази получил таким путем настоящие злокачественные опухоли с метастазами у крыс, которым одновременно в течение месяцев вводились под кожу слабые растворы мышьяковистой кислоты (*ac. arsenicosum*) 1:4.000.000 или прибавлялся в пищу 1% раствора Фаулера.

В онкологическом Институте в Ленинграде Петров и Кроткина с успехом повторили опыты Асканази, несколько варьируя их. До прививки зародышевой ткани производились инъекции индола подкожно или внутрибрюшинно в растворе 1:1000, или мышьяковистой кислоты 1:5000 или в пищу прибавлялся *liq. arsenic. Fowleri* и в результате у 4-х из 65 выживших животных (возрастом более 6-ти месяцев) выросли через 6—22 месяцев настоящие опухоли типа карциномы, давшие инфильтрирующий

рост и метастазы. Прививка же одной зародышевой ткани без указанных химических веществ давала отрицательные результаты.

Альберт Фишер и Лазар (Alb. Fischer и Lazar) получил и саркому, прибавляя к чистой культуре лейкоцитов слабые растворы мышьяковистой кислоты или дегтя, что подтвердилось последующей прививкой полученных культур на курах.

Холдин, применяя различные раздражители одновременно со смолой, как температурные, некоторые химические вещества, как индол и мышьяковистую кислоту, приходит к заключению, что в организме животного можно искусственно создать условия, предрасполагающие к раннему появлению рака, равно и к ускорению и замедлению его роста. Следует напомнить многочисленные опыты с органами, ускоряющими возникновение и рост рака или задерживающими его до полного рассасывания уже возникшего рака.

Приведенные наблюдения и опыты вполне подтверждают какое важное значение в развитии злокачественного роста имеет общее состояние организма с его предрасположениями, которое может меняться в зависимости от тех или других вмешательств.

Не трудно расшифровать сущность этих предрасполагающих моментов. Изменение пищевого режима, нарушение витаминного баланса, ведущие к ускорению возникновения и роста опухоли, обуславливают, как показало состояние паренхиматозных органов и их ретикуло-эндотелиальной системы, ослабление функции последней вообще и в частности функции, регулирующей тканевый рост.

Очевидно, введение индола, мышьяковистой кислоты фаулеровского раствора при смазывании дегтем облегчают его проникновение и всасывание клетками же *P. Э. С.*, блокируя их и ослабляя функцию всей системы. Отсюда следует, что при оценке эпителиальной гиперплазии, как предрака, необходимо принимать во внимание и состояние второго фактора — активной мезенхимы.

Эпителиальные разражения тем вернее перейдут в рак и тем правильнее будут оцениваться, как предраковые состояния, чем больше ослабнет регулирующая функция *P. Э. С.*

Таким образом, уточняя представление о патогенезе рака, можно ближе подойти к правильной оценке предракового состояния. Но все же от точной безошибочной оценки еще далеко по той же причине, по которой до

настоящего времени не имеется точного критерия, чтобы установить момент возникновения проникающего разрушительного роста. Морфологически не имеется никаких признаков, чтобы определить когда наступит отказ регулирующей способности Р. Э. С.

Эпителиальные разрастания в опытах Гаршина с введением под кожу веществ, вызывающих хроническое воспаление и последующее врастание эпителия, по его объяснению, представляют собою не неопластический рост, но лишь элиминативный, имеющий задачей вывести попавшее в организм инородное тело.

Врастание эпителия возможно лишь в грануляционную ткань, но как только эпителий достигает фиброзной ткани, то дальнейший рост его прекращается.

Познанин считает, что изменения эпителия, происходящие под влиянием различных раздражений, представляют собою явления второго порядка. Первичными являются изменения соединительной ткани, имеющие характер эксудативно-пролиферационный. По Шиллеру и Гинзельману, атипическому разрастанию эпителия с проникающим ростом предшествует атипизм эпителиальных клеток. Физиологическая граница еще не нарушена, но в эпителиальном слое произошел ряд изменений в смысле нарушения типичности составляющих его клеток, а также картины морфологического отклонения от нормальных уже дают повод названным авторам рассматривать их, как молодой рак, требующий соответствующие вмешательства. С морфологической картиной рака вполне определенно связано представление о проникающем росте эпителия, поэтому термин, предлагаемый Гинзельманом (Hinselmann) и Шиллером (Schiller) „*молодой рак*“ не соответствует общепринятой установке патологоанатомов. Относить их к „*предраку*“, как это делает Познанин, столько же мало оснований, как и других случаев с тем или другим отклонением эпителиального роста. Франке (Franqué), описывая лейкоплексию в женских половых органах, как заболевание, предшествующее раку, приводит 4 случая такого процесса на влагалищной части шейки матки лечившихся консервативно и перешедших через 4—6—8 лет в карциному.

Отнесенная к предраковым заболеваниям, лейкоплексия представляет ценный материал для изучения изменений эпителия, предшествующих раку. Для своевременного улавливания лейкоплексии на влагалищной части шейки матки Гинзельман широко рекомендует свой кольпо-

скоп, позволяющий рассматривать ткани при увеличении в 10—30 раз. Помощью кольпоскопа устанавливаются подозрительные места на влагалищной части и в ряде случаев характерные лейкоплектические участки, из которых должны быть взяты пробные вырезки. В своих многочисленных сообщениях автор дает весьма поучительные картины развития процесса. На влагалищной части обнаруживаются перламутровые участки, чередующиеся с розоватыми, нередко в большей или меньшей степени инъецированными. Соответственно с белесоватым участком микроскопическая картина представляет усиленный рост эпителия, кератоз, гиперкератоз, что наблюдается всюду, где бы ни возникла лейкоплектика. Эпителиальные разрастания не ограничиваются лишь утолщением на поверхности, но нередко дают большие или меньшие вставания, в подлежащую соединительную ткань, переходя физиологическую границу. При этом эпителий претерпевает ряд морфологических изменений, лишается способности дифференцироваться не только в местах погружения, но даже оставаясь в пределах физиологической границы. Автор представляет рисунки, где видна атипичность зародышевого и мальпигиева слоя, выражающаяся в резком утолщении первого и многочисленных митозах во втором слое (мальпигиевом), или внедрения атипического эпителия в виде отпрысков в соединительную ткань. Кроме того, автор приводит в своих сообщениях еще ряд картин с поверхностным внедрением эпителия в соединительную ткань, которые рассматривает как начальную форму рака. Обычно эпителиальным внедрениям соответствует более или менее густой воспалительный инфильтрат. По нашей оценке, такие картины могут считаться лишь подозрительными и требуют повторных биопсий. Но все же метод кольпоскопии, также как люголевская проба Шиллера, должны быть признаны важными вспомогательными методами в гинекологической практике для раннего распознавания заболеваний влагалищной части.

Довольно неопределенно высказался о предраке и Кавизо (Caviso) на Международном съезде в Мадриде в 1933 г. Один из основных выводов его доклада, что существуют анатомо-патологические изменения тканей почвы, подготовляющие появление рака, к сожалению, не получил, однако, достаточного освещения. *„Далее, чтобы наступило злокачественное превращение клетки, нужны общие изменения обмена, характеризующие раковую почву...“*, *„нет основания говорить о настоящей предраковой клетке“*,

*„очень часто развитию рака предшествуют воспалительные изменения хронического характера“.*

Лифшиц скептически относится к понятию преанцер по отношению к человеку, но полагает, что он может наблюдаться у животных, у которых рак вызывается экспериментально.

Нельзя не упомянуть об интересных опытах Мерей (Murrey) и Ваглом (Waglom) с аутотрансплантатами дегтярных папиллом еще до появления рака. Несмотря на прекращение смазывания они приживались и через относительно короткое время возникал рак, что авторы объясняют уже совершившейся в организме подготовкой в смысле ослабления его сопротивляемости.

Анализируя различные взгляды на предрак, следует отметить, что ряд авторов говорит о значении сопротивляемости, предрасположения организма, которые можно изменять, приближая или отдаляя возникновение преанцерного заболевания. Некоторые, описывая морфологически преанцер, дают картину не только эпителиальных гиперплазий, но и прилежащей соединительной ткани. Орт, например, также придавал значение соединительной ткани при возникновении предрака.

После всего вышеизложенного нельзя не прийти к заключению, что самым ценным объектом для изучения предрака является искусственный рак потому именно, что сплошь и рядом здесь прекарциноматозные изменения непосредственно переходят в рак. Лифшиц говорит, что у таких животных должен наблюдаться преанцерный стадий.

Оказывается (как это видно из моей работы 23—24 гг.), однако, что никакого перехода, в который можно было бы уложить понятие о преанцере, между выше описанными эпителиальными гиперплазиями в виде утолщения эпителиального слоя, кератоза, гиперкератоза, кожных рогов, папиллом и проч. с постоянно повышающейся реакцией со стороны соединительной ткани, и возникшей раковой язвы нет: ни умножения эпителиальных разражений, ни ослабления соединительно-тканной реакции уловить не удастся. *Злокачественный рост начинается сразу, скачком, и в слое соединительной ткани картина бурной реакции сменяется тканью сравнительно бедной клеточными элементами.*

Следовательно, никакого перехода, который мог бы характеризовать предрак не существует, а чего-либо характерного в эпителиальных разражениях, будет ли рак или он вовсе не возникает, также не имеется. Остается второй

фактор, который *непрерывно участвует в процессе* — это *соединительная ткань*, однако последний момент ее функции, наивысшая степень ее активности местно не сменяется постепенным понижением и ослаблением ее, а разрешается параличом ее, наступающим сразу, и предсказать время наступления ее несостоятельности к дальнейшей защите при настоящих знаниях о ней, невозможно; у одного индивидуума этот момент наступает скорее, у другого позже.

Таким образом, убеждаясь в огромном значении *антивной мезенхимы* в патогенезе рака на выше описанных картинах искусственного рака, на тех же картинах неизбежно можно прийти к заключению, что правы те авторы, которые считают термин предрак излишним, так как он не имеет и не может иметь никаких определенных морфологических признаков, по которым можно было бы предполагать о непременном наступлении рака. Можно говорить лишь о наклонности эпителиальной гиперплазии переходить в рак при неполноценности, не стойкости активной мезенхимы, которая должна быть признана главнейшим регулятором тканевого роста. Этим отнюдь не исключается влияние эндокринной и нервной систем, но во всяком случае они имеют лишь второстепенное значение, на первом же плане остается *Р. Э. С.*, которая несомненно участвует и в регуляции гормонов. Ею же в значительной степени обуславливается и устойчивость нервной системы.

В конце 1939 г. вышла работа Гаршина „*Воспалительные разрастания эпителия, их биологическое значение и отношение к проблеме рака*“, в которой автор присоединяется к предположительным выводам Лазаренко<sup>1</sup> в его экспериментальной работе 1939 г., что организм регулирует разрастание эпителия через соединительную ткань.

Но как видно из вышеизложенного, о зависимости между атипическими эпителиальными гиперплазиями и состоянием соединительной ткани, и даже о регулирующей роли последней, — отмечалось значительно раньше (Улезко-Строганова 1909, 1923 и 1925 гг., Финногенов 1909 г., Кулеша 1930 г.

---

<sup>1</sup> Опыт применения нового метода изучения ткани и его первые результаты. Доклад проф. Лазаренко 1939 г. в ВИЭМе.

## ЛИТЕРАТУРА

- Гаршин. Об элиминативной функции и фагоцитозе эпителия. Труды 1-го Всесоюзного Съезда патологов памяти Вирхова. 1929 г. Киев.
- Познанин. К вопросу о прекарциноматозном состоянии эпителия. Там же.
- Мельников. О предраковых заболеваниях. Нов. хирургический архив 1933 г., книга 3 и 4, стр. 303.
- Кронтовский. К теории простого атипического и бластоматозного роста. Вопросы онкологии, т. VI, стр. 13. 1934 г.
- Лифшиц. Учение об опухолях человека. 1927 г., стр. 101.
- Дерман. Современное положение вопроса о предраке с патолого-анатомической точки зрения. Вопросы онкологии, т. V, 1934 г.
- Халипский. Прекарциноматозные заболевания и состояние кожи. Вопросы онкологии, 1934 г., т. V, стр. 15.
- Щербина. Проблема предраковых заболеваний женской половой сферы. Вопросы онкологии, 1934 г., т. V, стр. 26.
- Холдин. Предрасположение к опухолевому росту в свете экспериментальных данных. Вопросы онкологии, т. II, книга IV, стр. 204.
- Богомолец. 1-я Московская Областная конференция врачей по борьбе против раковой болезни. 1930 г.
- Шанин. Рак кожи. Предраковые кожные заболевания, стр. 43. Злокачественные опухоли Н. Н. Петрова.
- Ландау. К методике изучения вопроса о влиянии эндокринных желез на рак. „Врач. газета“, 1935 г., № 4.
- Вишневский и Голышева. К вопросу о предраке. Архив биологических наук XXXIII, 1933 г., 1—2.
- Дамберг. О прекарциноматозных состояниях. Труды съезда патологов в Ленинграде, 1923 г.
- Улезко-Строганова. К вопросу о доброкачественных разращениях эпителия и женской половой сферы. Журн. „Акуш. и женск. болезни“, 1909 г., книга 7 и 8.
- Беккер. О предраке.
- Кулеша. Курс патологической анатомии, ч. 1, 1930 г.
- Lahm. Die präcanceröse Erkrankung etc. S. 676. Halb.—Seitz. Bd. IV, 1928.
- Kermauner. Halb—Seitz, Bd. IV, S. 820.
- Bergmann. Krankheiten, die dem Krebs vorangehen. Berl. Klin. Woch. 1905.
- Borrmann. Entstehung u. Wachstum des Hautcarcinoms. Zt. f. Krebs. XXII.
- Borrmann. Entstehung des Carcinoms, Mün. Woch. 1905.
- Fischer. Atyp. Epithelwucherungen. M. med. Woch. 1906, № 42.

- Frankel. Konstitution der Krebskranken. W. Klin. Woch. 1905.
- Joselin de Jony. Tbc u. Carcinom. Mon. g. Geb. u. Gyn. XXIII.
- Orth. Präcanceröse Zustände. Zt. f. Kreb. V.
- Pachard. Die mögliche Faktor bei der Entstehung des Krebses. Ref. Zbl. f. Gyn. 1913. S. 1081.
- Petersen. Die Lehre v. Carcinom. Beiträge z. kl. Chir. XXXII.
- Petersen. Histogenese der Hautcarcinoms. B. z. kl. Chir. 1901.
- Ribbert. Geschwulslehre. Bon. 1904.
- Stober u. Wacher. Atypische Epithelwucherungen durch Eiweissfaulnisprodukte. Mun. med. Woch. 1910. № 18.
- Theihaber. Entstehung. u. Behandlung der Carcinome. Karger. 1914.
- Theihaber. Einfluss der Diathermiebehandlung M. med. Woch. 1912. N. 44.
- Konzuloff u. Dimitrakoff. Das Krebsproblem, als ein Hormonproblem. Zt. Kreb. 1932, Bd. 33, S. 37.
- Muhlmann. Zur vegetativen Geschwulslehre. Z. K. 1932, Bd. 36, S. 468.
- Sehurch. Studien über Präcancerösen. Z. Kr. 1930, Bd. 33, 1 u. 2, S. 1—67.
- Dejean. Contribution à l'étude du cancer. Press. med. 1928, N. 36, p. 565.
- Deelmann. Das Präcarcinom. Zt. Kreb. 1929, Bb. 22.
- Franque. Leukoplakia und Carcinoma vag. u. uteri. Zt. f. Geb. u. Gyn. 1907, Bd. 60, S. 12.
- Zondek, Prolan u. Wachstumsgeschwülste. Klin. Woch. 1932, N. 45.
- Gereb. Ueber einige disponirt Faktoren bei der Entwicklung von experim. Impftumoren. Zt. Krebs. 1931, Bd. 35, S. 92—98.
- Gellhorn. Präcancerous a. pseudocancerous lessons of the cervix ut. and their treatment. Radiologie. 1932, 19, 451253.
- Hofbauer. Hormonal Genese präcanceröser Cervix. Zbl. f. Gyn. 1933, N. 41.
- Brude. Die Bedeutung des R. E. S. für das Blastomgeschw. Z. K. 34, S. 184. 1931.
- Cavisa. Präcancer. Международный Съезд для научной и общественной борьбы против рака. Мадрид, 1933 г, Отчет Н. Н. Петрова.— „Вопросы онкологии“, т. 1934, стр. 321.
- Harschln. Experimentelle Untersuchung über atypische Wucherungen des Hautepithels. Z-t. Krebsf. 1927, Bd. 21, H. 6.
- Ulesko-Stroganowa. Ueber die Bedeutung des Bindegewebes bet der Krebsentwicklung. Z-t. Krebs. 1927, Bd. 25, H. 5.
- Fischer H. Ergebnisse experim. Untersuch. zur Erzeugung v. Hautkarzinoms. M. Med. Woch. 1928, N. 27.
-

## ГЛАВА II

### Роль активной мезенхимы в патогенезе рака (злокачественного роста эпителия)

Получение искусственного рака путем продолжительного смазывания кожи у мышей каменноугольным дегтем является одним из величайших достижений начала нашего столетия. Некоторые исследователи считали его эрой в истории раковой проблемы. И действительно, благодаря искусственному раку, окончательно установлен формальный генез рака и других злокачественных новообразований. *Рак развивается не только из зародышевых заблудших остатков, но также из дифференцированного эпителия*, подвергшегося „анаплазии“ Ганземанн (Hanse-*mann*). Последнее вытекает из того, что дегтярный рак возникает в любом участке всего кожного покрова мыши, подвергающемуся смазыванию; едва ли возможно столь распространенное нахождение эмбриональных остатков. Таким образом идея Рибберта и Ганземанна о происхождении рака из дифференцированных клеток и тканей нашла себе полное подтверждение.

Дегтярный же рак, полученный длительным раздражением, блестяще подтвердил экспериментальным путем идею Вирхова о длительном раздражении, как необходимом факторе для возникновения рака.

Наконец, искусственный рак дает ценный материал для освещения некоторых моментов, играющих важную роль в патогенезе рака.

Являясь необходимым условием возникновения рака, длительное раздражение само по себе вопроса не решает, так как не во всех случаях в результате раздражения

происходит рак. Не говоря уже о разнице во времени его появления, в некоторых случаях, несмотря на раздражение, он вовсе не развивается. Из этого следует заключить, что в патогенезе рака кроме хронических раздражений, необходимо учитывать еще другие факторы.

Уже давно отмечается ряд наблюдений над излечением рака при рожистом воспалении, захватывающем пораженную область, над „самопроизвольным“ излечением рака, над исчезновением раковых метастазов и пр.

Как показывают гистологические картины, „самопроизвольное“ исчезновение рака и метастазов происходит, благодаря рассасыванию новообразования лимфоидными или моноцитозидными скоплениями в окружности последнего, напоминая воспалительную реакцию.

Подобным же образом происходит рассасывание железистых или сосочковых (доброкачественных) диссеминаций в сальнике и брюшине при наличии пролиферирующих железистых или папиллярных яичниковых кистом, равно и раково-перерожденных.

Такого рода картины позволили мне уже в 1909 году сделать заключение, что „благодетельная реакция“, приводящая к рассасыванию злокачественных и доброкачественных разражений идет со стороны соединительной ткани, которая для развития и проявления защитных свойств нуждается в известном раздражении, приводящем ее в воспалительное состояние. Изучение доброкачественных эпителиальных гиперплазий, воспалительных или регенераторных, которые так часто встречаются в женских половых органах, давно уже (1909) позволили мне указать на определенную зависимость между основной соединительной тканью и степенью развития указанных гиперплазий. Особенно демонстративные картины в этом отношении дает туберкулез слизистой фаллопиевой трубы. Вначале инфекции, пока соединительная ткань (макрофагическая часть ее, по Мечникову) реагирует слабо или умеренно, эпителий дает наивысшие степени гиперплазий: слизистая трубы, нормально лишенная желез, превращается в пышную аденоматозную ткань. Но по мере проявления реакции со стороны соединительной ткани (высыпание бугорков) рост эпителия останавливается, идет на убыль и в конце концов происходит разрушение желез и гибель эпителия.

При изучении эпителиальных опухолей у мышей, произвольных и трансплантированных (1913 г.) уже вполне отчетливо выдвигается второй необходимый фактор, который должен быть принят во внимание при возникновении

рака — это состояние почвенной (сосудисто-соединительной) ткани.

Трансплантаты или вовсе не приживаются или прижившись, рассасываются, или дают инфильтративный рост — в зависимости от „почвенных“ условий. Характерное свойство злокачественной опухоли — неограниченный рост ее, — лежит не исключительно в ней самой, но зависит главным образом от состояния почвенной ткани, то-есть клетки, происходящие из зародышевого или дифференцированного эпителия, дают опухоль с характерным неограниченным ростом лишь в том случае, когда почвенная соединительная ткань утрачивает свое регулирующее влияние. В патогенезе опухоли важнейшее, если не первенствующее, значение имеет состояние соединительной ткани (1923 г.).

Таким образом о регулирующем влиянии соединительной ткани на тканевое равновесие было выражено мною вполне определенно в 1923 г.

Воспалительные и регенераторные эпителиальные гиперплазии, наблюдаемые при эрозиях и псевдоэрозиях на шейке матки, и отличающиеся склонностью переходить в рак, также постоянно наводили на мысль о регулирующей роли соединительной ткани. С исчезновением воспалительного инфильтрата и восстановлением нормальной соединительной ткани происходит полное восстановление нормального (дифференцированного) плоского многослойного эпителия.

Искусственный рак представляет собою ценный объект для того, чтобы систематически проследить в различные периоды смазывания гистологические изменения соединительной ткани в области раздражения вплоть до возникновения рака, равно и изменения в различных паренхиматозных органах, богатых активной мезенхимой. Говоря о соединительной ткани, обычно подразумевалась та часть ее, которую Мечников назвал макрофагической и которой приписывалась скрытая (потенциальная) защитная энергия. Проявляясь в виде воспалительной реакции, раньше до Ашофа, она называлась также „защитительной“ тканью.

Со времени систематического изложения Ашофом учения о *P. Э. С.* с расширением представления о клеточном ее составе макрофагическая система Мечникова называется ретикуло-эндотелиальной системой, активной мезенхимой, физиологической системой соединительной ткани.

Если всякая ткань в организме или каждая клетка обладает свойством самозащиты и тем самым в то же

время защищает и весь организм, то Р. Э. С. представляет собою ту ткань, которой принадлежит по справедливости главнейшая защитная роль против различных вредностей как экзогенных, так и эндогенных. И действительно, если принять во внимание ее фагоцитарные свойства, участие в обмене веществ, участие в кроветворении и сверх того необычайную способность ее клеток к размножению, то несомненно среди всех тканевых систем она занимает первое место, как регулятор физиологических и патологических процессов, совершающихся в организме.

Получив дегтярный рак, в 1923 и 1924 гг. я имела возможность на сериях гистологических срезов систематически проследить сравнительные изменения кожи в области смазывания и вне его. Картина приведена ниже.

В области смазывания раздражение выразилось в утолщении всего эпителиального слоя, местами виден проникающий, правда, поверхностно, рост эпителия, кератоз, гиперкератоз, кожные рога, папилломы. Весьма поучительные картины дает соединительная ткань при различных методах обработки в области эпителиальных гиперплазий до возникновения рака и в области уже обнаружившегося рака на том же объекте. Первые описания этих изменений, равно как изменения паренхиматозных органов, даны Бирихом (Bierich), позже Дедерлейном (Döderlein) и отчасти русскими исследователями (Шор). Кое-какие дополнения можно было сделать, применяя метод прижизненной окраски.

Привожу описание полученных мною картин.

Как видно на рис. 11, в области гиперпластических, пока еще доброкачественных, разражений, в подлежащем соединительно-тканном слое прежде всего бросаются в глаза явления резко выраженной гиперемии: многочисленные расширенные и переполненные кровью сосуды: многочисленный клеточный инфильтрат, который особенно отчетливо обнаруживается при окраске по Маллори (Mallory), когда колагенные волокна в значительной степени скрываются, благодаря указанному инфильтрату. Среди клеточных элементов обращают на себя внимание многочисленные тучные клетки. У грызунов они наблюдаются в норме в значительных количествах. Это крупные клетки с многочисленными зернышками, окрашивающимися по Унна (Unna) или тионнином в темновишневый цвет, почти скрывающими протоплазму. Они густо инфильтруют ткань, скопляясь иногда целыми гнездами. Иногда сидят на стенке сосуда, происходя как бы из адвентициальной клетки, in



**Рис. 11.** Топографический срез кожи при дегтярном раке, возникшем на 5-м мес. смазывания каменно-угольной смолой. Справа — пышные эпителиальные разрастания, пытающиеся прорвать физиологическую границу. Но последняя слерживается бурной реакцией со стороны прилегающей соединительной ткани (активная мезанхима). Слева — картина рака — злокачественного роста эпителия, который проявляет свой проникающий и разрушительный характер, не встречая никакого уже сопротивления скачком.

situ, даже не отделяясь от его стенки. Встречаются иногда различной величины фолликулоподобные образования, состоящие из довольно крупных плазматических клеток (plasmazellen), которые в периферии этих скоплений превращаются в тучные.

Кроме тучных клеток отмечаются многочисленные моноцитоподобные или лимфоидные формы, plasmazellen, многочисленные фагоциты крупные, напоминающие эпителиоидные, с зернами гемосидерина или бурьми комочками.

При обработке срезов на эластическую ткань обнаруживается резкое утолщение под эпителиальной эластической сети. Обращает на себя внимание соотношение между эластической тканью и количеством тучных клеток: с утолщением эластического слоя по мере приближения к раковой язве, резко увеличивается количество тучных клеток.

Резкую разницу представляет картина соединительной ткани в области возникшей раковой язвы, лежащей в непосредственном соседстве с вышеописанной, и эта разница тем более поразительна, что никакой постепенности перехода одной в другую нет: одна сразу (скачком) сменяет другую. И действительно, эластический слой в области раковой язвы пропадает сразу, равным образом и его постоянные спутники — тучные клетки. Кое-где можно видеть лишь остатки, обрывки эластических волокон и единичные тучные клетки, между раковыми комплексами. Резкое обеднение вообще клеточными элементами: между ними можно отметить лишь некоторое увеличение псевдоэозинофилов.

Резюмируя вышеприведенный анализ, можно сказать, что *подэпителиальная соединительная ткань, претерпевая ряд изменений в течение продолжительного смазывания каменно-угольным дегтем, дает в результате две соседние, рядом лежащие картины, резко различающиеся между собою: одну — в области раздражения до появления рака и другую — в области проникающей раковой язвы. Первая представляет утолщение подэпителиального эластического слоя, колоссальное скопление тучных и других клеточных элементов, — во второй обнаруживается исчезновение эластического слоя тучных клеток и вообще обеднение клеточными элементами.*

Пытаясь расшифровать описанные картины, необходимо принять во внимание характер раздражения, его местное влияние на кожу и отчасти общее на паренхиматозные органы и весь организм.

Каменноугольная смола является несомненно тем раздражителем, который дает толчок к усиленному росту клеточных элементов.

В эпителии наблюдаются гиперплазия базального и мальпигиева слоев, кератоз, гиперкератоз, кожные рога, папилломы.

В прилежащей соединительной ткани вместе с гиперемией происходит постоянное умножение воспалительного инфильтрата за счет активных элементов *Р. Э. С.* Среди многочисленных лимфоидных или правильное моноцитоподобных форм обращают на себя внимания огромные скопления тучных клеток, присутствие которых указывает на повышение окислительных процессов, и эпителиодных с бурными зернами — на повышенный фагоцитоз.

Не имея достаточного основания совершенно исключить раздражающее действие химических агентов (деготь, химически чистые карциногенные вещества) непосредственно на ядра эпителиальных клеток, как органов размножения, считаю все же, что *главным импульсом для роста эпителиального слоя следует признать активацию прилежащей соединительной ткани, которая способствует в значительной степени размножению эпителия, внося чисто нутритивное раздражение.*

Таким образом по сравнению с участком кожи, вне смазывания, описываемый отдел соединительной ткани в области смазывания обнаруживает повышенную функцию последней, которая в области возникновения раковой язвы, сразу обрывается, как бы парализуется.

Ввиду отсутствия какого-либо переходного участка можно говорить о наступившем местном параличе *Р. Э. С.* Ее регулирующая роль окончилась, и растущий эпителий, не встречая препятствий, погружается в строму хозяина.

Местная утрата защитных и регулирующих свойств *Р. Э. С.* является в результате ее чрезмерного напряжения (местный паралич ткани или органа от чрезмерной работы).

Оценка описываемой картины приводит к заключению, что проникающий рост эпителия происходит, благодаря расстройству функциональных свойств активной мезенхимы, регулирующей тканевое равновесие.

Гистологические изменения в паренхиматозных органах, богатых ретикуло-эндотелиальной тканью, как печень, селезенка и легкие у всех мышей, подвергавшихся смазыванию дегтем, развился ли у них рак или они погибли раньше до возникновения рака, всегда обнаруживают большую или меньшую степень поражения. Характер находи-

мых в них изменений в общем соответствует данным Бириха. Расстройство кровообращения, выражающееся в приливах, застойных явлениях, отеках и различных дистрофических процессов до амилоидного перерождения и некрозов—явления, свидетельствующие об ослаблении *P. Э. С.* данных органов.

Такие страдания паренхиматозных органов можно рассматривать, как следствие хронического отравления каменно-угольной смолой (4—5 месяцев смазывания). Наблюдаемые в них в первые месяцы смазывания моноцитодные или миелоидные узлы в печени, моноцитоидные скопления, умножение спленоцитов и гигантов в селезенке указывают на активацию ретикуло-эндотелиальной системы, которая по мере отравления, блокады все более и более ослабевает. Из этого вытекает, что местный паралич *P. Э. С.*, приведший к возникновению рака, есть местное проявление ее общего ослабления.

Полноценная *P. Э. С.* не допустит до образования рака. Это положение вполне соответствует взглядам Роды Эрдман, Браунштейна (Bräunstein) и Богомольца.

Итак, чтобы обнаружился рак, вторым необходимым фактором следует признать ослабление *P. Э. С.*, которая является главнейшим регулятором тканевого роста. С этой точки зрения становится понятным, почему рак при смазывании обнаруживается при прочих равных условиях в различные сроки: у одних мышей раньше, у других позже, почему рак возникает преимущественно в более пожилом возрасте, когда *P. Э. С.* отличается меньшей активностью. У глубоких стариков рак встречается вообще реже, когда подэпителиальная соединительная ткань претерпевает гиалиновое перерождение и не представляет достаточно благоприятной почвы в смысле питания для его возникновения.

Роль *P. Э. С.*, регулирующая тканевой рост, с достаточной ясностью обнаруживается в тканевых культурах. Органоидный рост наблюдается в том случае, если одновременно с эпителием растет и мезенхима, при отсутствии же последней, растет лишь эпителий в виде индифферентной мембраны. Гальтфретер (Haltfretter), работавший над детерминацией, при посеве компонента из стадия гастролы, который должен был соответствовать кишечнику, описывает картину роста индифферентной мембраны, когда происходил рост одного эпителия. Но если одновременно с эпителием шел рост и фибробластов, то получалась

картина кишечной стенки, — трубка с цилиндрическим эпителием.

Переход воспалительных и регенераторных эпителиальных гиперплазий в рак находит себе объяснение в утрате регулирующего влияния *Р. Э. С.* Понятно объяснение Опитца (Opitz) биологического действия лучистой энергии при излечении рака: радий не только разрушает опухоль, но в то же время активизирует *Р. Э. С.* По Rieding'у, разрушение опухоли является в результате активации соединительной ткани (*R. E. S.*).

В иностранной и русской литературе встречаются не только намеки, но и прямые указания на роль и значение активной части соединительной ткани. Рода Эрдман утверждала, что рак может возникнуть только в организме с больной *Р. Э. С.*, Тейльгабер (Theilhaber), что рак не может возникнуть в здоровом теле, поясняя, что индивидум, у которого развивается рак, уже раньше страдал таким расстройством в структуре соединительной ткани, которое вело за собою ослабление ее функции и, следовательно, ослабление и утрату способности к сопротивлению против внедрения эпителиальных разражений (1925 г.). Богомолец в своей патологической физиологии в 1924 г. говорит, что рак едва ли может возникнуть в организме, *Р. Э. С.* которого обнаруживает достаточное сопротивление.

Многочисленные экспериментальные работы над действием селезенки на возникновение и рост рака привели к выводу, что селезенка, введенная раковым животным, задерживает рост опухоли.

Кроме селезенки, подобное же влияние оказывают и другие органы, как например, костный мозг, вилочковая железа и лимфатические железы. У животных, лишенных селезенки, трансплантированный рак прививается раньше Синк (Sink), Перакия (Perrakhia). Рост рака замедляется при введении селезеночного экстракта (Пфейфер (Pfeiffer), Брюде (Brude) и мн. др.) Опыты Браунштейна с селезеночным экстрактом не только задерживали рост рака, но в ряде случаев заканчивались полным рассасыванием его. Такое влияние селезенки Браунштейн объясняет предположением, разделяемым многими другими, что *в селезенке преимущественно развиваются антитела.*

Как известно, селезенка представляет собою орган, очень богатый активной мезенхимой. Исходя из этого, ряд авторов объясняет ее способность активировать ретикуло-эндотелиальную систему при введении ее препаратов в

организм (Синк, Перакия). Каспари присоединяется к этому взгляду, утверждая, что специфический гормон, происходящий при разрушении селезенки, повышает сопротивление *P. Э. С.* Тот же автор в обстоятельной работе об иммунитете при раке, на основании многочисленных экспериментов приходит к заключению, что специфического иммунитета для рака нет, что все те вещества и органы, которых повышают активность ретикуло-эндотелиальной системы, являются иммунными для рака.

И действительно, изучая паренхиматозные органы у раковых животных после инъекции селезеночных препаратов или препаратов вилочковой железы (Улезко-Строганова) уже макроскопически при вскрытии животного можно видеть гиперемии органов и в большинстве случаев резкое увеличение селезенки и гиперплазию лимфатических образований. Микроскопически в печени наблюдаются различные степени гиперемии и дистрофий в печеночных клетках, местами жировое перерождение их; сосудистые стенки нередко в состоянии гиалинового перерождения. Двухядерность в печеночных клетках свидетельствует о чрезмерном раздражении органа. Однако, несмотря на ясные признаки страдания печени, почти во всех случаях наблюдаются лимфоидные или моноцитоидные скопления в виде муфт по стенкам сосудов и так называемые селезеночные узлы в виде моноцитоидных или миелоидных скоплений. Такие картины показывают несомненную активацию *P. Э. С.* печени, активацию главным образом Купферовских и адвентициальных клеток — не только для защиты печеночной паренхимы и ее функциональных задач, но и для участия в кроветворении, которое при раке претерпевает глубокое расстройство благодаря поражению костного мозга. Мазки из печени, окрашенные по методу Папенгейма, показали, что так называемые селезеночные узлы в печени соответствуют настоящей миелоидной ткани. Получается картина энергичного кроветворения в печени большею частью, в сторону лейкопоза. Картина мазков из печени дает многочисленные миелобласты, промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, многочисленные молодые формы в состоянии митотического деления. Попадают и законченные сегментоядерные. Лимфопоз выражен слабее, наблюдаются лимфоидоциты или гематобласты, что указывает и на гемопоэз. Печень по своей гистологической структуре становится похожей на эмбриональную.

Особый интерес в смысле активации представляет селезенка. Как правило, в ней наблюдаются гиперемия,

очаги кровоизлияния, гнезда гемосидерина, говорящие о бывших кровоизлияниях.

Амилоидное перерождение происходит в большинстве случаев в различных степенях, но не заходит так далеко, как у контрольных: большие или меньшие глыбки вокруг мальпигиевых тел или их остатков, реже в виде сплошных полей. Гиалинизация стенок мелких кровеносных сосудов — явления, встречающиеся довольно часто. Сглаживание мальпигиевых тел. Но несмотря на значительное страдание органа, которое началось еще в процессе смазывания до возникновения рака и тем более под влиянием уже развившейся опухоли, в селезенке наблюдаются местами картины самой энергичной активации, выражающиеся в пульпе в виде диффузного или узлового инфильтрата, состоящего из умножившихся спленоцитов, моноцитоидных, миелоидных, эпителиоидных клеток и многоядерных гигантов. Мазки из селезеночной паренхимы, окрашенные по методу Паппенгейма, дают картину энергичного кроветворения во всех направлениях, о чем свидетельствуют многочисленные миелобласты, промиелоциты, миелоциты, лимфобласты, лимфоидициты, многочисленные митозы; эозинофильные мета-миелоциты, базофилы, нормобласты и пр. В легких активация выражается утолщением межальвеолярных перегородок, благодаря гиперемии и реактивному инфильтрату из моноцитоидных и эпителиоидных клеток. В почках гиперемия, гиперплезия клубочков и набухание почечного эпителия.

Заметного влияния на половые органы препараты селезенки и вилочковой железы не оказывают. Причина этого, по видимому, заключается в том, что и основной злокачественный процесс не оказывает особенно угнетающего действия на половую сферу, так как яичники отличаются вообще большею стойкостью. И лишь в поздних стадиях ракового процесса, когда наступают глубокие нарушения обмена веществ и кроветворения, в половой сфере наблюдаются явления атрофии.

В костном мозгу происходит оживленное кроветворение, судя по наличию многочисленных митозов, хотя законченных форм немного.

Сравнивая процентное отношение между числом лимфоцитов и сегментоядерных у мышей, пораженных раком и нелеченных и леченных препаратами селезенки или вилочковой железы, получились следующие цифры. У здоровых мышей число лимфоцитов в среднем достигает 75% на 10—15% сегментоядерных. Между тем

как у раковых и саркоматозных в среднем 46% лимфоцитов и 45% сегментоядерных, что указывает на глубокое расстройство кроветворения. В красной крови пойкилоцитоз, анизицитоз, полихромофилия. При введении же препаратов селезенки и тимуса происходит сдвиг в сторону увеличения лимфоцитов и падения лейкоцитов; лимфоцитов 57% и сегментоядерных 32%. В отдельных случаях число лимфоцитов достигает нормы; вместе с тем идет улучшение и красной крови. Таким образом препараты селезенки и тимуса несомненно активируют *P. Э. С.*, что отражается и на морфологическом составе крови.

В результате происходит не только задержка роста опухоли, но обратное развитие и даже разрушение ее (Браунштейн, Улезко-Строганова и др.). И если пока не ясно, не действуют ли указанные препараты специфически на опухоль, то во всяком случае дегенеративные изменения в опухолевых клетках на границе с реактивным инфильтратом, разрушение и даже исчезновение опухоли говорят не только о фагоцитарной роли инфильтрата, но может быть и о непосредственном влиянии его на опухоль.

Уместно вспомнить здесь предположение Рибберта, приписывавшего гибель раковых клеток влиянию лейкоцитов, выделяющих вредные для них вещества. Бир и Форлендер (Bir и Vorländer) указывают также на действие фагоцитарной реакции, развивающейся в соседстве с произвольно излечивающимися опухолями. Мерфи (Murphy), Ридинг (Rieding) и др. объясняют успех лечения лучистой энергией исключительно активностью местной *P. Э. С.*

Доказаны протеолитический фермент в лейкоцитах и липалитический в лимфоцитах. В связи с этим Бергель (Bergel) приписывает лимфоцитам резорбционно-секретарную деятельность. Подобно Бергелю, Гельман (Hellmann) главную защитительную функцию относит к лимфоидной ткани.

Приведенный мною анализ гистологических картин у раковых мышечей под влиянием препаратов селезенки и тимуса в общем находит себе подтверждение и в описаниях других авторов (Döderlein).

В тканевых культурах также наблюдается не только задерживающее, но и разрушающее действие селезенки, тимуса и костного мозга на рост злокачественных новообразований.

Основываясь на установленном факте, подтвержденном многочисленными экспериментами, что органы богатые

*Р. Э. С.*, как селезенка, костный мозг, тимус, не только задерживают рост рака, но иногда приводят его к рассасыванию, ряд авторов делает попытки применить эти чрезвычайно важные наблюдения к терапии злокачественных новообразований. Фиккера (*Fiekkega*), работавший в течение 20 лет над раковой проблемой, предложил органотерапию для лечения рака, приготовляя препараты из селезенки, вилочковой железы и костного мозга, как органов, по его мнению, антибластических, препятствующих росту опухоли. Правда, положительные результаты получались им пока в 10% всех леченных случаев.

Богомолец, приписывая также большую роль в возникновении рака *Р. Э. С.*, предложил для активации ее цитотоксическую антиретиккуло-эндотелиальную сыворотку, приготовленную им из селезенки, костного мозга и молочных пятен сальника. Считая, что местом образования иммунтел (*Мечников*) являются органы, особенно богатые активными элементами мезенхимы, он иммунизировал барана вышеуказанными органами кролика и изучал влияние полученной таким образом цитотоксической бараньей сыворотки на образование организмом кролика специфических иммунных тел. Опытами *Варшамова* и *Леонова* (25 г.) установлено, что малые и средние дозы повышают работу *Р. Э. С.*, большие блокируют ее. *Нейман* в 27 г. опубликовал свои опыты с цитотоксической антиретиккуло-эндотелиальной сывороткой на прививаемость и рост раковых трансплантатов. Стимулируя означенной сывороткой элементы мезенхимы, можно было вызвать рассасывание больших опухолей у мышей. *Кавецкому* удалось доказать и на эксплантатах рака (в тканевых культурах) задерживающее влияние сыворотки в малых дозах и на рост трансплантатов.

В основу опытов *Богомольца* и его сотрудников, положена гипотеза, что одним из непременных условий возникновения рака — ослабление сопротивляемости активных элементов соединительной ткани.

*Браунштейн* в работе „*Sur la prophylaxie immuno-biologique du cancer*“, вышедшей в 1935 г., говорит, что в настоящее время большинство экспериментаторов пришли к убеждению, что существуют два фактора, играющие главную роль в генезе рака.

1) *Экзогенные* — различные раздражения и

2) *эндогенные* — конституциональное предрасположение организма. По его мнению, второй фактор играет более важную роль в происхождении рака, чем первый. Так как

1-й фактор может быть легче устранен, то выдвигается второй фактор. Профилактика должна проводиться параллельно. Автор указывает, что ему удалось установить еще в 1907 г., что селезенка оказывает иммунизирующее действие против рака. Впоследствии он убедился, что селезенка не единственный орган, обладающий такой функцией. Но вся *P. Э. С.*, рассеянная по всему организму, играет большую роль в этой защитной реакции. Доказательством значения селезенки в борьбе с раком служит огромная селезенка у больных, страдающих болотной лихорадкой и отмеченное многими авторами меньшее число раковых заболеваний в болотных местностях.

На основании своих опытов автор утверждает, что раковое предрасположение выражается состоянием активной мезенхимы соединительной ткани, что одним из важнейших моментов в патогенезе рака нарушение равновесия между эпителием и соединительной тканью. Последнее вполне подтверждается вышеописанными мною опытами и наблюдениями и морфологическим анализом картин искусственного рака.

На основании опытов и тщательной проверки автор останавливается на одном из препаратов селезенки № 59, как наиболее эффективном под именем сплендотелана (*splendothelan*), который он применяет профилактически для поддержания *P. Э. С.* в норме. Помощью сплендотелана ему удалось сделать животных невосприимчивыми к раку в 62,4%.

Тейльгабар в своей статье от 1925 г. „Лечение рака, особенно женских половых органов“ высказывает ряд соображений, положенных в основу предлагаемого лечения. По мнению автора, при возникновении рака участвуют не только местные, но и общие причины. Рак никогда не возникает в здоровом теле. Субъект, у которого возникает рак, задолго перед этим имеет нарушение структуры соединительной ткани, вследствие чего уменьшилась сопротивляемость против внедрения эпителия; падает также функция гематолимфоцитарных органов, вызываемая часто атрофическим состоянием их. Сопротивляемость или защитные силы автор связывает также с соединительной тканью и особенно с лимфоцитами. Поэтому лечение должно быть направлено на повышение защитной способности соединительной ткани, улучшение функции гематолимфоцитарных органов. Таким образом он примыкает к взгляду Бергеля, приписывающего главные защитные свойства лимфоцитам. Гистиолимфоцитарная ре-

акция часто ограничивает дальнейший рост эпителия, оставляя его на степени доброкачественных эпителиальных гетеротопий или ведет атипические разрушительные разращения к произвольному излечению рака.

Такие спонтанные излечения начальных форм рака происходят иногда несомненно. Они наступают в результате энергичных реактивных процессов в соединительной ткани. Такая реакция легче происходит в соединительной ткани с хорошими условиями питания, чем в ткани анемичной и бедной клетками; затяжные, обостряющиеся воспаления благоприятствуют проникающему росту эпителия, острые наоборот, задерживают последний и облегчают излечение рака. Терапия должна быть направлена на повышение реакции и вместе с тем защитных сил, затрудняющих внедрение эпителия.

Известны наблюдения Фрейнд-Каминера (Freund-Kaminer) над разрушающим действием сыворотки здоровой крови на раковую опухоль, на чем он основал свой диагностический метод рака. С другой стороны, инъекции (подкожные) нормальной крови вместе с форменными элементами Башфорд 1909 г. (Bashford), Куликовская 1938 г. не только задерживают рост опухоли, но в известном проценте случаев ведут к полному разрушению трансплантированной опухоли. Такой эффект объясняется тем, что кровь является производным *P. Э. С.* и, следовательно, способна активировать ее, подобно другим тканям и органам, богатым элементами этой системы.

С другой стороны, не только органы, богатые *P. Э. С.*, дают благоприятный эффект, задерживая опухолевый рост и ведя ее к рассасыванию, благодаря повышенной активации *P. Э. С.*, но как показали опыты, подобные же результаты дают всякие другие вещества, обладающие способностью активировать *P. Э. С.* Стрептоцид, например, обладает свойством энергично активировать *P. Э. С.*, и применение его при трансплантированных злокачественных опухолях не только задерживает рост, но иногда, как я сама убедилась на опытах, приводит к полному рассасыванию трансплантата и замещению его рубцом.

Соли тяжелых металлов, как серебро в малых дозах, представляют собою также хорошее активирующее *P. Э. С.* вещество, как это давно уже доказано известными опытами Сигмунда (Siegmond).

Приведенные данные, ярко освещающие значение активации *P. Э. С.* при возникновении и росте рака, послужившие основой для терапевтических и профилактических

мероприятий против злокачественных опухолей, вполне подтверждают огромную если не первенствующую роль активной мезенхимы в патогенезе рака. „Самопроизвольное“ излечение начинающих раков, вероятно, происходит чаще, чем это удается наблюдать.

В связи с вопросом о значении и роли активной мезенхимы в возникновении и росте злокачественных новообразований, большой интерес представляет развивающаяся после бывшей беременности нормальной или патологической, особенно после бывшего пузырного заноса — хорион-эпителиома.

На основании изучения атипических гиперплазий, воспалительных или регенераторных, несомненных случаев „самопроизвольного“ излечения злокачественной опухоли, шире и глубже развернувшегося учения о Р. Э. С. или активной мезенхимы, особенно со времени Ашофа (Aschoff) 1913 г., многочисленных опытов с активацией этой системы при экспериментальных опухолях, устанавливаются доказательные данные о роли мезенхимы в патогенезе злокачественных новообразований. В настоящее время, по общему признанию, *проблема злокачественных опухолей есть проблема тканевого роста*. Для понимания сущности последнего, необходимо прежде всего остановиться на одном весьма важном вопросе общего характера, о взаимоотношении между тканями, из которых построен многоклеточный организм.

Согласно современной классификации тканей, основанной не только на эмбриогенезе, но и на изучении их филогенетического развития (Заварзин), все они у высших многоклеточных организмов разделяются на 2 большие группы: 1, *ткани общего характера*, которые составляют а) пограничные ткани — эпителий и б) *ткани внутренней среды* — соединительная ткань, подразделяющаяся на механическую или опорную и трофическую.

Вторую группу составляют *ткани специализированные*, в которую входят ткань мышечной системы, и ткань нервной системы.

На трофической ткани лежит функция доставки питательного материала для всех остальных тканей и освобождение последних от продуктов их жизнедеятельности; иными словами, регуляция обмена веществ в организме, а, следовательно, и регуляция тканевого роста. Ткани внутренней среды имеют общее онтогенетическое происхождение; они развиваются из общего эмбрионального зачатка мезенхимы.

Очевидно, трофическая ткань (по терминологии Заварзина) — это та же ретикуло-эндотелиальная ткань, которую Ашоф и Ландау назвали в свое время *Р. Э. С.* межточечного обмена вещества, или физиологическая система или активная мезенхима (Сигмунд — Siegmund).

Таким образом ее значение в организме доказано также на основании изучения ее филогенетического развития и наше заключение о путях изучения патологического роста тканей, в частности эпителия, в связи с изучением функционального состояния активной мезенхимы, находит себе полное научное обоснование.

## ЛИТЕРАТУРА

### к главе II

- Улезко-Строганова. К вопросу о самопроизвольном излечении злокачественных новообразований. Труды III Съезда ак. и гин. в Киеве, 1909 г.
- Улезко-Строганова. К вопросу о доброкачественных разрастаниях эпителия в женском половом аппарате. Журн. ак. и жен. бол. 1909, кн. VII и VIII.
- Улезко-Строганова. Эпителиальные опухоли у мышей и общий взгляд на происхождение и развитие опухолей. Труды об-ва патологов в СПб, 1913.
- Улезко-Строганова. К генезу опухолевой клетки. Труды Съезда патологов в Ленинграде, 1923.
- Богомолец и Нейман. Влияние цитотоксической стимуляции и блокада *РЭС* на прививаемость раковых трансплантатов. Вестник микробиологии и эпидемиологии, 1927. Том 6, вып. 1.
- Богомолец. Аутолизотерапия (специфическая стимулирующая цитотоксинотерапия). Врачебное дело 1936.
- Фиккера. Эндогенные факторы развития опухоли и современное состояние биологической терапии. Биомедгиз, 1936 г.
- Меркулов. К вопросу о самопроизвольном рассасывании метастазов при злокачественных новообразованиях. Вопросы онкологии, 1934, том VI, стр. 18.
- Гаршин. Воспалительные заболевания и проблема рака. Юбилейный сборник Аничкова, 1934, стр. 80.
- Улезко-Строганова. Влияние препаратов селезенки и вилочковой железы на рост рака. Ак. и жен. бол., 1936, № 1.
- Улезко-Строганова. Значение воспаления в области злокачественных бластем. Совет. врач. журн., 1937, № 8.
- Улезко-Строганова. Влияние селезенки, вилочковой железы и костного мозга на рост злокачественных опухолей в культурах. Акуш. и жен. бол., 1937 г., № 11.
- Шабад и Халецкая. Об антибластических свойствах ткани селезенки и об их утрате. Сов. врач. журн., 1936, № 22.
- Куликовская. Влияние гомо- и гетерологической крови на прививаемость и рост экспериментальных злокачественных опухолей. Арх. патол. анатомии и физиологии, 1938 г.
- Заварзин, Курс Гистологии и Микроскопической Анатомии, 1939 г.

- Bierich. Zeitschrift f. Krebs, Bd. 18, H. 3, 1921.  
Doderlein. Ztf. Krebs, Bd. 23, 1926.  
Erdmann Rhoda. Ztf. Krebs, Bd. 20, 1929.  
Erdmann Rhoda. Deut. med. Woch. N. 2, 1926.  
Caspari. Die experimentelle Erforschung der Geschwülste u. s. w.  
Handbuch der pathol. Mikroorganismen. Lief. 31, 1929.  
Haltfretter. Arch. f. experimentelle Zellforschung, Bd. XV, H. 2.  
Hellmann. Studium über das lymphoide Gewebe Ziegl. Beitr., 1921,  
Bd. 68.  
Bergel. Beiträge zur Biologie der Lymphozyten. Ztschr. experimentelle  
Pathologie u. Therapie, 1920, Bd. 21.  
Ebstein. Virihows Arch., Bd. 273, H. 1, 1929. Immunität Histozytenakti-  
virung in Leber, Milz u. Lymphknoten des Immunitätstieres.  
Brude. Klin. Woch., 1931, N 33.  
Braunstein. Ztschr. f. Krebsforsch. 1927, Bd. 24.  
Braunstein. Sur la phophylaxie immunobiologique du cancer. Revue  
belge des sciences medicales. T. VII, 3, 1935.  
Theilhaber. Die Behandlung der Krebs e u. s. w. Deut. Ztschr. f. Chir.  
Bd. 194, 1 $\frac{1}{2}$  H., 1925.  
Gaza. Die Aktiwierung des Mesenchyms. Klin. Woch., 1925, P. 749.  
Aschoff. Das reticulo-endotheliale System-Ergeb. der innere Medizin u.  
Kinderheilkunde, 1924.  
Werthemann Andreas. Die Abwehrkräfte des menschlichen Körpers.  
1934.  
Du Bois Albert. Physiologie et Physiopathologie du Système Réticulo-  
endothéliale, 1934.  
Robert M. Midy. Le (RES), 1936.
-

### ГЛАВА III

#### О „самопроизвольном“ излечении злокачественных новообразований

Чтобы ярче осветить роль *P. Э. С.* в патогенезе злокачественных новообразований, позволяю себе остановиться на вопросе об их „самопроизвольном“ излечении.

Излечимость злокачественных новообразований вообще и возможность произвольного излечения их доказывается рядом точных наблюдений и исследований клиницистов, патолого-анатомов и данными экспериментальной онкологии. Остановка роста опухоли, атрофия и даже полное исчезновение ее совершается благодаря наступающим в ней дистрофическим процессам, которые приводят ее к рассасыванию. Работающим с экспериментальными опухолями, особенно с трансплантированными раком или саркомой, хорошо известно, что они, достигши значительного размера, иногда вдруг останавливаются в дальнейшем росте и подвергаются обратному развитию до полного исчезновения. Гайлор и Кловс (Gaylord и Clows) на 2500 прививок наблюдали прогрессивный рост раковых опухолей у 550 до самой смерти, а рассасывание у 101 мыши. Интересно отметить, что спонтанный рак рассасывается гораздо реже, чем трансплантированный, столь же редко подвергается обратному развитию и дегтярный рак (Ли и Фшиц).

В 1906 году на Международном раковом конгрессе в Гейдельберге Черни (Сегну), доказывая возможность самоизлечения рака, приходит к следующим выводам: 1) злокачественные новообразования несомненно способны к обратному развитию. 2) Редко без хирургического вме-

шательства. 3) При несовершенном разрушении раковой ткани оно (хирургическое вмешательство) может дать толчок к усиленному росту новообразования. 4) Или вдруг человеческий организм справляется с остатком последнего и ведет его к полному рассасыванию и уничтожению.

Черни (Czerny), Орт, Гайлор и Кловс (Orth, Gaylord и Clows) описывают ряд случаев рака и саркомы, которые давали многократные рецидивы и потом вдруг постепенно исчезали и больные выздоравливали.

Черни, говоря о неожиданных излечениях рака, приводит случаи злокачественных опухолей, которые исчезли после частичного удаления или простого выскабливания, и делает предположение, что организм иногда и после неполного удаления рака приобретает способность обезвредить или даже уничтожить остаток опухоли. Гейлхабер описывает несколько случаев „самоизлечения“ рака матки после неполных операций.

Гейнац в докладе о самопроизвольном излечении рака на 1-м Всероссийском раковом конгрессе в 1914 г. упоминает о случае рака губы, наблюдавшемся Бергманом и исчезнувшем *без всякого вмешательства* (лишь при чистом содержании), причем язва зарубцевалась, но больной погиб от метастазов в шейных железах. Гейнац до 1914 г. нашел в литературе около *200 случаев самопроизвольного излечения рака* и приводит *3 случая собственных наблюдений*, хотя в одном из них микроскопического анализа не было сделано.

Последний случай относится к 40-летней женщине, у которой была плотная бугристая опухоль левой доли печени величиною с кулак, с диссеминацией в окружности и уплотнением лимфатических желез. Ввиду невозможности радикального удаления ее, брюшная рана закрыта. Через год он видел больную, прибавившейся в весе, причем опухоли не оказалось и следа. В течении 2-х лет она была вполне здорова. Автор сначала предполагал возможность диагностической ошибки, так как микроскопического исследования не было сделано, но ввиду того, что гуммозные опухоли печени имеют совершенно другой характер, он считает данную опухоль раковой. Второй случай — рак губы (микроскопический анализ), который недели через 4 рассосался, язва зарубцевалась и в течение 3 лет наблюдения рецидива не было.

Третий случай у 60-летней женщины раковая язва шейки матки (микроскопическое исследование). От операции больная отказалась. Назначены индифферентные сприн-

цевания борной кислотой. Через месяц выделения прекратились, а через два месяца исчезли все симптомы рака. В течение семи лет наблюдения не было никаких признаков рака.

Для объяснения случаев, *хотя и крайне редких*, „самопроизвольного излечения“ рака, автор ссылается на идею Бергмана о постоянной борьбе между клетками опухоли и организмом, в которой последний, хотя и крайне редко, но все же может оказаться победителем. Выступавший в прениях Эрлих напомнил о своем докладе на Пироговском съезде в 1904 году, когда он показал в ряде случаев на микроскопических картинах признаки борьбы организма против рака в виде лимфоидной и зоинофильной инфильтрации, образовании гигантских и эпителиоидных клеток вокруг карциноматозных элементов. Он приходит к заключению, что *человеческий организм очень часто делает попытку к самоизлечению от рака*, иногда в ярко выраженной форме. *Наступившее самоизлечение, вероятно, очень редкий факт.*

Матвеев приводит случай 46-летней женщины, у которой произведено полное удаление матки по поводу рака полости. Через три месяца последовал рецидив, захвативший дно пузыря и достигший размеров кулака. Чревосечение, причем взята частичка опухоли для исследования. Микроскопическая картина дала рак. Ввиду неоперабельности случая брюшная стенка зашита и больная оставлена под наблюдением. Через 6 месяцев инфильтрат исчез. Через 3 года с лишним больная совершенно здорова. Гайлор и Кловс до 1906 года нашли в литературе 14 случаев самоизлечения злокачественных новообразований, а Гейнац до 1914 года насчитывает уже около 200.

В 1920 году Тринклер описывает два случая рака желудка, установленного гистологически, с поражением сальника в одном случае и с метастазами в лимфатические железы в обоих. Произошло обратное развитие новообразования. Продолжительность наблюдения 10 и 7 лет. Туберкулез и сифилис безусловно исключены.

Конетцни (Konjetzny) описывает случаи самоизлечения особенно при *carcinoma fibrosum* желудка с клинической и точно установленной патолого-анатомической картиной, указывая на чрезвычайное развитие при этом соединительной ткани. Он подробно останавливается на собственных наблюдениях и наблюдениях Шмидта и Любарша над самоизлечением раковых метастазов в легких при раке желудка, которые часто рассасываются благодаря проникновению в опухоль маленьких шаровидных клеток.

Петерсен и Кальмерс (Petersen и Calmers) описывали разрушения раковых метастазов в лимфатических железах.

Конетци (Konjetzny) видел разрушение метастатических раковых гнезд в сальнике при раке желудка почти в 60% всех случаев, благодаря пропитыванию их лимфатическими и грануляционными клетками; местами следы рубцов. Автор объясняет процесс самоизлечения местной тканевой реакцией и воздействием общих защитительных сил. При этом упоминает взгляд Рибберта о роли лимфоцитов, выделяющих при своем распадении вещества, разрушающие раковые клетки. Мор (Mogh) сообщает о самоизлечении неоперабельного рака слизистой оболочки щеки у 66-летней женщины через 2 $\frac{1}{2}$  года наблюдения и объясняет его реактивными изменениями в окружности ракового очага, в виде мелкоклеточковой инфильтрации. В результате — нарушение питания и гибель опухоли.

В 1909 г. мною разработаны 2 случая у 60 и 63-летней женщин. Рассасывание диссеминаций папиллярных кистом яичников, в одном случае занесенных в пупок, в другом — в сальник, где развилась большая опухоль аналогичная по строению с новообразованиями яичников.

Первый случай относится к 60-летней женщине, которая подверглась вторичному чревосечению по поводу папиллярной раково-перерожденной кистомы правого яичника. Три года назад было произведено первое чревосечение с удалением папиллярной кистомы левого яичника. Тогда правый яичник казался неизменным. Оба раза был отмечен хронический перитонит. В области пупка оказалась кистовидная опухоль с кровянистым содержимым и метастатическим узлом. Среди кровоизлияния встречаются остатки железистых и папиллярных образований, а среди соединительной ткани, имеющей характер рубцующейся, — местами небольшие эпителиальные гнезда. При этом получались картины, показывающие, как соединительно-тканые элементы врастают в эпителиальные гнезда и расщепляют их на небольшие группы клеток, которые претерпевают в дальнейшем дегенеративные изменения и постепенно рассасываются.

Во втором случае у 63-летней женщины наблюдается распространенный некроз в метастатической опухоли сальника подобно тому, как и в раково-перерожденных папиллярных кистах яичников. В различных участках сальника получилась картина обратного развития и гибели раково-перерожденных папилл. Кроме воспалительного инфиль-

трата в окружности папилл, здесь местами замечаются большие или меньшие группы крупных эпителиоидных клеток. Препятствие для развития метастатического узла лежит, как это видно из микроскопических картин, в живой защитительной реакции, которую обнаруживает соединительная ткань.

Вырезка из небольшой язвы влагалищной части шейки, замеченной в одном случае с помощью кольпоскопии, дала картину начального рака. Имеются эпителиальные гнезда и тяжи, правда, поверхностные, но лежащие повсюду в густом инфильтрате. Ввиду столь бурно выраженной реакции случай оставлен под наблюдением. Назначено индифферентное спринцевание. В течение 2 недель произошло заживление язвы. Пациентка изредка показывается. Влагалищная часть вполне здорова.

Чрезвычайно интересный случай сообщает Меркулов. Больная 46 лет поступила в рентгеновский Институт (Украинский) в 1930 г. в сентябре по поводу опухоли на лобной и темянной части черепной коробки, понижения зрения и ограниченной подвижности правого глаза. Из анамнеза выяснилось, что все эти явления развились в течение последних 5—6 месяцев. В 1919 г. она подвергалась операции удаления правой грудной железы, а через 8 месяцев и левой по поводу рака, что было установлено только клинически. После операции в течение 4-х лет больная чувствовала себя хорошо, но в 1924 г. в левой подмышечной области появилась распадающаяся опухоль. Считая, что дело идет о метастатическом раке, предложена ампутация левой руки, от чего больная отказалась. Через некоторое время язва в подмышечной области зажила. В 1929 году у нее стали появляться опухоли на черепной коробке размерами со сливу; продержавшись месяц, они рассасывались. К этому же времени появляется небольшая опухоль на нижней челюсти справа и в то же время обнаруживаются некоторые расстройства правого глаза. Весной и летом 1930 г. у больной появились опухоли на месте удаленных грудных желез. В течение 2-х недель эти опухоли рассосались, но так как явления со стороны правого глаза не исчезли, равно и две опухоли на черепе, то больная обращается за помощью в рентгеновский Институт. За период времени с осени 1930 г. по апрель 1931 г. проведены 3 серии рентгенотерапии. До декабря 1931 г. больная оставалась дома и состояние болезни было весьма колеблющееся. Ухудшение сменялось улучшением, на смену которого снова приходило ухудшение.

Ухудшение выражалось появлением опухолей, быстро увеличивающихся и не менее быстро исчезающих. Опухоли появлялись на нижней челюсти, черепае, на груди, на шее. Припухали лицо, шея дважды, выпиралось опухолью глазное яблоко. Рассасывание опухолей происходило в течение недели или полторы. В декабре 1931 г. больная снова явилась в рентгеновский Институт с разлитой плотной опухолью на нижней челюсти справа, захватывающей область щеки и шеи. Эта опухоль в течение недели уменьшилась до такой степени, что только пальпаторно можно было обнаружить разлитую инфильтрацию нижней челюсти. Биопсия подтвердила, что опухоль представляла собой метастатический рак. В течение всего 1932 г. наблюдались те же явления появления и исчезновения метастазов, в костях, в лимфатических железах, на лице, шее и на месте бывших рубцов. Взятые для микроскопического исследования лимфатические железы оказывались раково-перерожденными. Очевидно, организм обладал каким-то свойством активно и довольно успешно бороться с злокачественным процессом. Отмеченная автором гиперхолестеринемия, которая вообще отмечается у раковых больных, конечно, вопроса не разрешает. Огромную важность с моей точки зрения представляет отмеченная автором бурная реакция лимфоидной ткани в ответ на развитие метастазов в железах, которою и выражается успешная борьба организма с злокачественным процессом. В настоящее время мысль, выдвигаемая автором о связи исчезновения метастазов у больной с явлениями лимфоцитоза (моноцитоза) можно считать почти доказанной.

Переходя к анализу вопроса о значении лимфоидной ткани при „самопроизвольном“ излечении рака, прежде всего следует остановиться на учении Рибберта, который подробно описывает гистологическую картину процессов, называемых им процессами излечения карциномы и который (один из первых) пытался выяснить причину гибели эпителия. Исследуя один метастатический раковый узел на шее (при первичном раке губы), Рибберт нашел, что большая часть (0,9) этого узла была уничтожена реактивным процессом самоизлечения. Описанная им гистологическая картина, распад погибшего ракового эпителия, образование гигантских клеток и грануляционная ткань с склонностью к рубцеванию, представляют собою, по его мнению, явления вторичного порядка — следствия первичной гибели эпителия. Последняя (гибель ракового эпителия) происходит благодаря внедрению в него со стороны

прилежащей грануляционной ткани особых круглых клеток, вызывающих гибель раковых, прежде всего расположенных в периферии раковых гнезд, т. е. наиболее молодых, обеспечивающих распространение опухоли. Эти круглые клетки, которые он называет лимфоцитами, действуют на опухолевые, вероятнее всего, посредством особых вырабатываемых при их распаде токсических веществ. Но еще в 1904 г. на Съезде врачей в память Пирогова Эрлих, демонстрируя препараты рака влагалищной части матки, аденокарциномы слепой кишки и альвеолярной саркомы яичника, указал на роль защитительных сил организма, направленных к разрушению опухоли. Гистологически признаки этой самозащиты выражаются, по его мнению, в лимфоидной и зоинофильной инфильтрации, образовании эпителиоидных и гигантских клеток.

В 1909 г. вышла диссертация Финогонова „О развитии рака в связи с проявлением тканевой реакции в организме“, в которой он останавливается на 17-ти случаях рака в различных органах, описывает их клиническое течение и дает детальный гистологический анализ отношения между эпителием, грануляционными клетками и характером последних. При этом автор отмечает, что чем слабее выражена *анаплазия* опухолевых клеток, тем сильнее и полнее грануляционное воспаление, как по количеству клеточных элементов, так и по количеству каждого вида клеток. Здесь имеются налицо лейкоциты разных видов, вышедшие из кровяного русла, и подвижные элементы, возникшие на месте. Они располагаются вокруг эпителиальных разрастаний густым полукругом в виде барьера, отграничивающим эпителий от здоровой ткани, и проникают в раковое гнездо между клетками эпителия. В непосредственной окружности ракового гнезда находятся ацидофильные лейкоциты, полинуклеары и лимфоциты; все эти элементы обнаруживают большую активность по отношению к эпителию, внедряясь между клетками тяжей, в самые клетки и разрушая их. Автор отмечает: там где сидит зоинофил или лимфоцит между клетками или в клетке, находятся полуразрушенные клетки эпителия. Проникая между эпителием, они разъединяют, как отдельные клетки, так и группы их. Плазматические клетки, фибробласты и тучные клетки находятся как бы в пассивном состоянии. Тучные клетки большие, разнообразной формы. Гигантские появляются в большинстве случаев около шиповидных клеток. На основании собственного наблюдения и литературных данных автор делает попытку оценить роль каждого

типа клеток в разрушении раковых гнезд и последующей организации. Активными элементами в смысле непосредственного воздействия на опухолевые клетки и их разрушения являются, по мнению автора, зоинофилы и лимфоидные клетки. Привожу некоторые из выводов автора:

1) Эпителий, получивший под влиянием неизвестных причин, свойства раковой клетки, является в биологическом смысле чуждым организму элементом.

2) Организм противодействует в той или другой степени разрастанию чуждой и вредной ему раковой клетки.

3) Видимым с патолого-гистологической стороны проявлением этого противодействия, является местная тканевая реакция.

4) Местная тканевая реакция является в той или другой степени грануляционным продуктивным, отграничивающим и организующим воспалением хронического характера.

5) На высоте этого воспаления при полном составе подвижных элементов мезодермы, участии лейкоцитарной инфильтрации и появлении гигантских клеток наблюдаются такие картины разрушения раковых элементов, которые могут быть названы частичным самопроизвольным излечением.

6) Гигантская клетка воспалительной ткани, разрушающая только инертные массы раковой опухоли, не может являться специфическим канцерофагом.

7) Уменьшение грануляционного воспаления и в количестве и в полноте входящих в него клеточных элементов идет параллельно повышению анаплазии раковой клетки.

8) На самой высокой степени анаплазии раковой клетки и ее злокачественности в клиническом смысле — воспалительная реакция может выражаться только слабым развитием соединительно-тканной стромы или только развитием эндотелия сосудов.

9) С повышением грануляционного воспаления по окружности разрастающегося ракового эпителия уменьшается анаплазия раковой клетки, и на высоте этого воспаления раковая клетка строится наиболее доброкачественно, и в патолого-гистологическом, и в клиническом смысле.

10) Воспалительная реакция соединительной ткани является видимым проявлением общего тонуса противодействия организма развитию и разрастанию раковой клетки и может до известной степени служить его критерием.

11) Морфологические колебания раковой опухоли и ее клинические свойства лежат не столько в колебаниях

индивидуальности раковой клетки, сколько в индивидуальности организма, в котором она развивается.

12) Анаплазия раковой клетки, характеризующая ее злокачественность, прогрессивно увеличивается в связи с понижением общего тонуса противодействия организма и в частности воспалительной реакции соединительной ткани.

13) Анаплазия раковой клетки, как действительный показатель той или иной степени злокачественности опухоли, а вместе с тем того или другого состояния защитительных средств организма, может служить наиболее верным критерием для прогноза в клиническом смысле.

Наблюдения и выводы Финогенова, сделанные еще в 1909 г., весьма интересны и во многом находят себе в настоящее время подтверждение.

Аролант, наблюдая многочисленные генерации опухоли типа Эрлиха, отметил, что в некоторых случаях опухоль строилась по типу солидной карциномы, в других частично по типу аденомы. На основании такого наблюдения он делает заключение, что степень сопротивляемости животного есть очень важный фактор в характере гистологического роста опухоли.

Но еще в 1902 г. Петерсен (Petersen), касаясь вопроса о самоизлечении рака остановился на морфологии защитительной реакции организма против рака и в 10% из 300 случаев исследованных им кожных раков, находил гигантские клетки, располагавшиеся около или внутри раковых масс. Он относит их по происхождению к соединительно-тканым и появление их считал признаком частичного самоисцеления. Такое же освещение роли гигантских клеток делают Орт и Циглер (Orth и Ziegler), но еще до Петерсена они описаны Крауссом и Бехером (Krauss и Becher), как канцерофаги, что в настоящее время большинством опровергается и их относят к макрофагам.

Экспериментальная онкология совершенно отчетливо подтверждает правильность клинических наблюдений над возможностью произвольного рассасывания злокачественных опухолей. В этом легко убедиться всем, кому придется работать с экспериментальным раком. Ставя опыты с различными злокачественными опухолями, получаемыми путем трансплантации различных штампов, раков и сарком у мышей и крыс, не раз мною отмечалось и прослеживалось постепенное уменьшение, размягчение и полное рассасывание уже совершенно ясно обозначившейся опухоли, достигшей размера ореха и больше. Значительно реже

то же наблюдалось при дегтярном раке, большей частью в случаях нагноения. Механизм размягчения и рассасывания опухоли совершался по тому же принципу, по которому происходило обратное развитие опухоли с размягчением и рассасыванием ее до замены ее рубцом — при различного рода вмешательствах. Поэтому я не останавливаюсь здесь на описании и объяснении получающихся при этом гистологических картин.

Борст отмечал, что мышинный рак не так редко совершенно излечивается посредством размягчения и рассасывания. Блюменталь (Blumenthal) также указывает на основании экспериментального изучения опухолей, что при развитии рака происходит борьба между карциноматозными клетками и организмом. Гайлор и Кловс, как это уже приводилось выше, на 2500 прививок наблюдали прогрессивный рост опухолей до самой смерти у 550, а рассасывание у 101 мыши.

В собственных работах я обратила внимание на значение реакции со стороны организма на рост опухоли еще в 1909 г. и в том же году — на соотношение между ростом эпителиальных гиперплазий вообще и степенью реакции со стороны соединительной ткани. Морфологически эта реакция по характеру своему соответствовала воспалительной реакции. Называя ее защитительной и приписывая ей в процессе эпителиального роста регулирующую роль, естественно было считать ее выражением противодействия или сопротивляемости со стороны организма. Петерсен, Эрлих, особенно Финогенов, Рибберт и другие, описывая детально (Финогенов) клеточный состав этой реактивной ткани и даже роль отдельных клеток и, разделяя их на более и менее активные, также оценивали эту реакцию как выражение борьбы со стороны организма.

Со времени Ашофа, которому удалось вместе со своими учениками выдвинуть в систематическом изложении учение о *Р. Э. С.*, начало которому было положено Мечниковым еще в 90-х годах, его учением о макрофагической системе, защитительная реакция со стороны организма получила более конкретное освещение.

В настоящее время она рассматривается, как реакция организма на раздражение со стороны его активной мезенхимы (*Р. Э. С.*) или физиологической системы соединительной ткани. Богомолец в основу учения о конституции положил состояние *Р. Э. С.*

Клеточные элементы, составляющие реактивную и грануляционную ткань, являются продуктами активной мезен-

химы. Принимая во внимание важность и разнообразие функций, свойственных *Р. Э. С.*, она должна быть поставлена на первом плане из всех других систем по вопросу о борьбе организма с различными вредностями. И, действительно, ни одна ткань не обладает в таком сочетании и в такой мере целым рядом различных свойств, как, например, фагоцитоз, участие в межклеточном обмене веществ, участие в кроветворении; ни одна ткань не обнаруживает такой неисчерпаемой энергии к размножению. Все это делает ее защитительной и регулирующей не только патологические, но и физиологические процессы, совершающиеся в организме. Таким образом предположения выше приведенных авторов получили конкретное объяснение и подтверждение.

Изучение отношения активной мезенхимы к возникновению рака, его роста и обратного развития, несомненно представляет большой интерес, не только практический, но и для освещения хотя бы в известной степени его патогенеза.

При получении искусственного рака путем смазывания дегтем или при перевивках различных штаммов злокачественных новообразований обычно наблюдается в области смазывания или трансплантации мезенхимальная реакция главным образом лейкоцитарного характера. Каррель (Carré) считает необходимым присутствие лейкоцитов для развития рака, так как они (лейкоциты) заключают питательные вещества, названные им трефонами, необходимые для усиленного размножения клеток, в частности эпителия. В то же время эта воспалительная реакция может быть для организма защитной против данных раздражителей, если ретикуло-эндотелиальная система функционирует полноценно. Изучение гистологической картины в области смазывания показало, что при возникшем раке клеточная реакция пропадает, что свидетельствует о наступившем местном параличе *Р. Э. С.* и выражает собою общее ослабление защитных сил, и происшедшем нарушении тканевого равновесия. Если бы местная реакция продолжала возрастать, то она составила бы препятствие для возникновения рака. То же относится и к трансплантату: повышение защитной реакции против трансплантата (инородное тело) привело бы его к гибели и рассасыванию. Скрытый период при дегтярном раке от 5—6 и более месяцев и от 6 дней и до 2-х недель для приживания трансплантатов, представляет собой период борьбы организма (его защитных сил) с инородным телом — трансплантатом или каменно-

угольным дегтем. Приживление трансплантата или возникновение дегтярного рака сигнализирует поражение регуляторного органа. Длительное смазывание дегтем вызывает местное длительное воспаление, причем в организме происходит ряд изменений благодаря отравлению его дегтем и в конце концов возникает рак, если животное не погибнет раньше благодаря отравлению, или местное раздражение не закончится нагноением. На дегтярном раке можно было морфологически убедиться как подымается функция ретикуло-эндотелиальной системы, как главного регулятора тканевого равновесия в области смазывания, пока произойдет ее паралич, отмечающийся возникновением рака.

Ряд авторов Р. Эрдманн, Тейльгабер, Богомолец высказывались определенно, что при здоровой ретикуло-эндотелиальной ткани рак возникнуть не может. Многочисленные опыты с некоторыми веществами и органами (селезенка, вилочковая железа, костный мозг) показали, что не только рост, но и возникновение рака можно задерживать, доводя иногда опухоль до полного рассасывания. Исследование некоторых паренхиматозных органов, особенно печени и селезенки, с полной ясностью показало, что причина задержки дальнейшего роста опухоли или возникновения ее лежит в резко повышенной функции активной мезенхимы. Это наглядно подтверждается активацией Купферовских клеток—так называемыми селезеночными узлами в печени и лимфоидными или моноцитоидами скоплениями по стенкам сосудов; в селезенке инфильтратом диффузным или узловым в пульпе и накоплением гигантских клеток (*мегакариоцитов*). Такое действие названных органов в виде эмульсии или лизатов на активацию *Р. Э. С.* объясняется богатством их элементами этой системы. Активацией ретикуло-эндотелиальной (*Р. Э. С.*) и поднятием ее регулирующих свойств, как это можно было убедиться на опытах, не только останавливается рост опухоли, но в некоторых случаях последняя размягчается и рассасывается. Такой эффект относится не только к трансплантированным новообразованиям, но и к дегтярному раку.

При общей активации *Р. Э. С.* в области опухоли, в случае задержки ее роста и обратного развития наблюдается оживленная реакция в виде скопления лейкоцитов и лимфоидных или моноцитоидных клеток. Образую барьер вокруг опухоли, они проникают между ее клетками. В последних происходит ряд дистрофических расстройств, как исчезновение митозов, пикноз и хроматолиз ядер, разбу-

хание протоплазмы и ядра, которые теряют способность окрашиваться: происходит расплавление опухоли. Получается впечатление, что проникающие в опухоль клетки выделяют какие-то вещества, губительно действующие на опухолевые, разрушая их. Таким образом вышеприведенные предположения Рибберта находят себе подтверждение.

Те же явления — задержка роста опухоли в культурах с подсадкой селезенки или костного мозга или вилочковой железы. Брюде говорит также об онколитическом действии селезенки на опухоль в тканевых культурах. В моих опытах вилочковая железа и костный мозг оказывают еще большее действие на опухоль, чем селезенка. Этими наблюдениями подтверждаются данные Петерсена, Эрлиха, Финогенова над частичным и полным самоизлечением опухоли или метастазов ее, под влиянием повышенной защитной реакции со стороны организма в области раковых гнезд; онколитическое действие лейкоцитов и лимфоцитов объясняется в известной степени содержанием в лейкоцитах протеолитического и в лимфоцитах липолитического ферментов (Bergel). Возможно впрочем, что поглощая продукты распадающейся опухоли, указанные элементы вырабатывают еще какие-либо специфические цитотоксины действующие в том же направлении. С установлением учения об активной мезенхиме, на которой лежит роль защитная и регулирующая тканевое равновесие, выясняется действие реактивного пояса или защитительного вала в области раковых гнезд. Этот реактивный вал представляет собой проявление реакции со стороны активной мезенхимы, вступающей в борьбу с данной вредностью — опухолью, развившейся в результате нарушения нормального физиологического роста.

Преобладающим элементом и в то же время активнейшим такого реактивного вала признается в настоящее время моноцит гистиоцитарного происхождения.

Выводы Финогенова о соотношении между степенью анаплазии и характером защитной реакции вполне понятны и объяснимы. Более полноценная Р. Э. С. понижает степень анаплазии. Под влиянием селезеночной эмульсии в некоторых случаях Эрлиховский Штамм, в виде солидного рака, местами, по моим наблюдениям, принимал картину железистого, похожего на спонтанный (adenocarcinoma) отличающегося большей доброкачественностью.

Из приведенного следует, что колебания в росте и распространение опухоли и метастазов в течение злока-

чественного процесса зависят от временной активации *Р. Э. С.* или ее угнетения. Таким образом представляется возможным вмешиваться в течение злокачественного процесса, ослабляя его рост, иногда, может быть, и вовсе задерживая его применением веществ или органов, активирующих *Р. Э. С.* Но такого благоприятного эффекта можно ожидать лишь в том случае, если организм не находится в состоянии крайнего истощения, когда *Р. Э. С.* в достаточной степени заблокирована тогда она останется без ответа на вещества и органы, способные ее активировать. В случае, описанном Меркуловым, дававшим многочисленные метастазы, появлявшиеся и быстро исчезающие, после удаления молочной железы, пораженной раком, и наблюдавшихся в течение почти 3 и более лет, с особенной яркостью выражена борьба организма с неоплазмой. В моменты активации *Р. Э. С.* происходило быстрое исчезновение метастазов, в моменты упадка и ослабления ее — новые метастазы. Принимая во внимание роль активной мезенхимы при возникновении и течении злокачественного процесса, важность активности *Р. Э. С.* и возможность поднимать ее путем вмешательства, можно сказать, что прогноз при злокачественных новообразованиях еще недавно бесконечно тяжелый и мрачный — в настоящее время не является столь безнадежным.

Ярким примером возможности самопроизвольного излечения злокачественного процесса и того огромного влияния, которое оказывает активная мезенхима на течение последнего служит хорионэпителиома — одна из злокачественных форм, наблюдающаяся почти исключительно у женщин после нормальных или патологических родов, аборта и особенно после пузырного заноса. Описываемая у мужчин в яичке и у девочек в яичниках, хорионэпителиома представляет большую редкость и относится к тератомам. Генез хорионэпителиомы вполне установлен — на счет элементов трофобласта. Хорионэпителиома, развиваясь почти в 50% на почве предшествующего пузырного заноса, доказывает собой между прочим значение эпителиальных гиперплазий в происхождении злокачественных новообразований. При пузырном заносе, как известно, гиперплазия элементов трофобласта достигает колоссальных размеров. Уже давно рядом авторов отмечались случаи доброкачественных хорионэпителиом, которые излечивались „самопроизвольно“ или после какого-либо незначительного оперативного вмешательства, например, простого выскабливания, несмотря на метастазы. Если принять

во внимание злокачественность хорионэпителиомы, выражающуюся в ее чрезвычайно быстром росте и многочисленных метастазах в различных органах, особенно в легких, влагалище и мозгу, что быстро приводило больную к летальному исходу, то сообщения о доброкачественных хорионэпителиомах невольно вызвали подозрение в ошибочности диагноза, тем более, что и при нормальной беременности элементы трофобласта дают огромные скопления, погружаясь в стенку матки. Несомненно, в ряде случаев недостаточного знакомства с этими физиологическими гиперплазиями, особенно с гиперплазиями трофобласта при пузырном заносе диагноз хорионэпителиомы мог быть поставлен ошибочно. Однако же сообщения о самопроизвольном излечении хорионэпителиомы шли и со стороны нередко вполне авторитетных авторов.

Трудности, встречающиеся при установке микроскопического диагноза хорионэпителиомы, происходят не только благодаря отсутствию атипизма морфологической структуры хорионэпителиомы по сравнению с обычными гиперплазиями трофобласта при физиологической беременности или тем более при пузырном заносе, но главным образом существенное отличие злокачественного роста проникающий, инфильтрирующий рост для хорионэпителиомы совершенно теряет свое значение, так как элементы трофобласта физиологически отличаются проникающим, инфильтрирующим ростом. Как известно, главнейшая функция Лангхансова слоя — вскрытие материнских сосудов при массовом погружении составляющих его клеток в децидуальную ткань с целью обеспечить питание и развитие плода. Разница может быть лишь количественная, особенно в степени некрозов. При обильном проникновении масс трофобласта, сопровождаемых некрозами и кровоизлияниями, митозами в Лангхансовых клетках, при появлении метастазов, например, во влагалище — при соответственном анамнезе (предшествующий пузырный занос), можно говорить с большой вероятностью о хорионэпителиоме.

В монографии о хорионэпителиоме Мандельштама (в 1937 году) в числе приведенных им случаев имеется знакомый мне случай, который гистологически вполне соответствовал хорионэпителиоме. По своему течению и выводам, которые можно сделать, случай несомненно заслуживает внимания. У 32-летней женщины, поступившей в клинику 30 октября 1937 г., как выяснилось из анамнеза, через 3 года после родов произошло кровотечение (после травмы), длившееся 11 месяцев несмотря на повторные

выскабливания и лекарственное лечение. Через 9 месяцев появился узел во влагалищном входе и три меньших в задней стенке влагалища. Матка увеличена опухолью, напоминающей фиброматозный узел. Биологическая реакция мочи (реакция Zondek-Aschheim'a) при высоких разведениях оказалась положительной. 5/XI — иссечение влагалищных узлов и полное удаление матки путем чревосечения. Матка увеличена до кулака. На разрезе в передней стенке и дне матки обнаружена мягкая хрупкая распадающаяся опухоль сине-багрового цвета с крупное яблоко. С полостью матки опухоль не сообщается. Полость матки наполнена сгустками крови. Слизистая полости гладкая, имеет атрофический вид. Придатки мало изменены. Влагалищные узлы состоят из плотной кровянисто-некротической массы. Микроскопический диагноз опухоли маточных и влагалищных узлов — хорионэпителиома. Предварительная биологическая реакция, давшая положительный результат при высоких разведениях, подтвердилась и микроскопическим диагнозом. От времени до времени проделывались биологические пробы. 25/XI биологическая реакция была положительной, а 29/XI при тщательном обследовании больной на передней стенке влагалища обнаружен небольшой плотный узелок величиною с горошину. Микроскопическое исследование удаленного 1/XII узелка дало элементы хорионэпителиомы. 25/XII биологическая реакция отрицательная. 29/XII больная выписалась в хорошем состоянии. Показывалась 26/II-38 г. — реакция отрицательная. Этот случай микроскопически распознанный, как хорионэпителиома, интересен во-первых тем, что диагноз поставлен был до операции с помощью биологической реакции, во-вторых, несмотря на метастазы во влагалище, последовавшие за оперативным вмешательством со времени удаления его 29/XI-37 г. по 26/II-38 г., больная была свободна от метастазов, как показала биологическая проба, и чувствовала себя здоровой. Мандельштам справедливо указывает на важность биологической реакции, которая позволяет следить за течением болезни.

Гичман (Hitschman) в своей статье (у Halban-Seitz'a) о хорионэпителиоме, разделяя общеустановленный взгляд на нее, как на опухоль, характеризующуюся чрезвычайной злокачественностью, приводит ряд случаев этого новообразования с доброкачественным течением. Один из них (Hitschman-Christofoleti): у 32-летней женщины, дважды имевшей срочные роды, после аборта с последующим выскабливанием, появились затяжные

(в течение 3-х месяцев) кровотечения. Матка оказалась увеличенной, в задней стенке влагалища узелки величиною с вишню, которые под микроскопом дали ясную картину хорионэпителиомы. Инфильтрат в обоих параметриях. Ввиду распространения опухоли в тазу и трудности радикального вмешательства пришлось ограничиться лишь выскабливанием полости матки, причем получились хрупкие массы, давшие картину хорионэпителиомы. Через 4 недели после столь неудачного вмешательства автор был поражен, найдя полное исчезновение опухоли. Пациентка при продолжительном наблюдении оставалась здоровой. Первые дни после операции больная лихорадила, затем стала понемногу поправляться. Этот случай, который автор считал погибшим, представляет несомненно „самопроизвольное излечение“. Подобный же случай описывает Герман (Högmann), где также пришлось ограничиться только удалением влагалищных узлов и выскабливанием полости матки. Через 3 месяца пациентка оказалась здоровой, появились месячные и через год она забеременела. Гичман приводит ряд случаев, сообщенных авторитетными исследователями, где большей частью применялись какие-либо неполные вмешательства, Пик, Шлагенгауфер (Pick, Schlagenhauer) — например, удаление влагалищных узлов, выскабливание матки, пораженной хорионэпителиомой, которые оканчивались выздоровлением. Самоизлечение наблюдалось не только влагалищных метастазов (Дунгар — Dunga), но и метастазов в легких (François, Riesel). Гичман объясняет его тем, что опухоль питается исключительно кровью организма носителя, и потому всякое нарушение кровообращения ведет к расстройству питания и некрозу ее. Но, во-первых, злокачественность хорионэпителиомы выражается в инфильтрирующем и разрушающем росте элементов трофобласта тканей хозяина, как и раков, во-вторых, почему же большинство случаев хорионэпителиома протекает бурно и особенно злокачественно. Благоприятное течение и самоизлечение должны быть объяснены вернее так же, как и „самопроизвольное“ излечение раков — состоянием защитительных сил организма, подымающихся в некоторых, хотя и редких случаях, благодаря активации Р. Э. С. В пользу этого говорят гистологические картины могущественного барьера из лимфоидных или моноцитонидных клеток вокруг узлов новообразования. Гичман и другие авторы отмечают в случаях самоизлечения хорионэпителиомы или метастазов в первые дни после неполных вмешательств лихорадочное

состояние больных, причина которого, по моему мнению, может быть и является источником активации защитной ткани (*Р. Э. С.*).

Случаи самоизлечения хорионэпителиомы, как уже было упомянуто раньше, дают новые доказательства роли активной мезенхимы в патогенезе злокачественных новообразований. Ссылка целого ряда исследователей на значение сопротивляемости организма находит себе конкретное подтверждение благодаря знакомству с *Р. Э. С.* и ее функциями. Остановка роста злокачественных новообразований, обратное развитие их путем размягчения и рассасывания под влиянием воспалительного барьера, возникающего в связи с активацией *Р. Э. С.*, объясняются не только непосредственным цитотоксическим действием клеток, составляющих реактивный барьер на опухолевые клетки, но в известной степени, благодаря наступающей убыли для них питательных веществ под влиянием бурной воспалительной реакции. Мысль Рибберта о применении лимфатических образований в терапии злокачественных опухолей несомненно имеет основание с современной точки зрения, как активаторов *Р. Э. С.*

Приведенные данные о случаях несомненного самопроизвольного излечения злокачественных новообразований и о несомненной способности их к излечению доказывают, что они не „автономы“, как это думают некоторые авторы (Гаршин). Если они не регулируются *Р. Э. С.* данного организма, как доброкачественные эпителиальные гиперплазии, воспалительные, регенераторные или гормональные, то лишь потому, что эта система утратила в данный момент свои функциональные свойства и, следовательно, регулирующее влияние, но с поднятием ее функции может произойти частичное (рассасывание метастаза) или общее излечение.

## ЛИТЕРАТУРА

### к главе III

- Эрлих. К вопросу о строении в злокачественных новообразованиях. Труды IX Съезда. Русский вр. 1904 г.
- Финогенов. О развитии рака в связи с проявлением тканевой реакции в организме. Диссерт. 1909 г.
- Гейнац. О самопроизвольном излечении рака. Труды 1-го Всерос. Съезда по борьбе с раковыми заболеваниями. 1915 г., стр. 274.
- Меркулов. К вопросу о самопроизвольном рассасывании метастазов при злокачественных новообразованиях. Вопросы онкологии 1934 г., т. VI, стр. 18.

Улезко-Строганова. К вопросу о самопроизвольном излечении новообразований. Труды Съезда акушеров и гинекологов в Киеве в 1909 г.

Bormann. Spontanheilung. D. med. Woch. 1904, S. 1267.

Braunstein. Zbl. f. Chir. 1910, S. 468.

Franke u. Amreich. Die gewöhnlichen Veränderungen bei Radium u. Strahlenbehandlung des Gebärmutterkrebses. Zbl. f. Gyn., 1922, N. 18.

Lomer. Spontanheilung des Uterus Carcinoms. Zbl. f. Gyn. 1905.

Opitz. Biologische Vorgänge bei Bestrahlung des Carcinoms und ihre Ausnutzung für die Behandlung. Mon. f. Gyn., LXI.

Orth. Ueber Heilungsvorgänge an Epitheliomen. Zbl. f. Krebsf. 1904.

Petersen. Ueber Heilungsvorgänge im Carcinom. B. z. klin. Chir. v. Bruns. XXXIV, S. 682.

Lahm. Zur Frage der Spontanheilung des Krebses. Halbseitz., Bd. IV, 1928, S. 791.

Mohr. Ueber spontane Heilungsvorgänge bei Karcinom Therap. Monatshefte 1903, H. 11 u. 12, S. 553.

Konjetzny, Hochenegro. Spontanheilung beim Carcinom. Mün. med. Woch., Bd. 65, 1918, S. 292.

---

#### ГЛАВА IV

### Роль карциногенных веществ в патогенезе злокачественных новообразований

Химически чистые карциногенные вещества, полученные путем перегонки каменноугольного дегтя или синтетически, несомненно имеют преимущества перед каменноугольным дегтем для экспериментальных работ с злокачественными новообразованиями, так как будучи свободны от различных примесей дегтя, они не вносят в эксперимент побочных раздражений.

Благодаря исключению последних представляется возможным проследить морфологически более точно взаимоотношения между действием химически чистых раздражителей и раздражаемыми ими тканями.

Для выяснения роли химически чистых карциногенных веществ в патогенезе злокачественных новообразований опыты были поставлены с таким расчетом, чтобы можно было проследить по возможности всю динамику разыгрывающегося процесса. Для этого были необходимы систематические наблюдения не только над местными изменениями тканей в области применения химически чистых карциногенных веществ, например, при смазывании кожи эпителия с прилегающей соединительно-тканной стромой, но одновременно и над общим состоянием последней в организме, — в различные периоды смазывания или инъекций до возникновения злокачественного процесса включительно. Для суждения об общем функциональном состоянии трофической ткани или активной мезенхимы в организме, подвергались гистологическому исследованию ряд паренхиматозных органов, особенно богатых ею, как печень и селезенка.

В общем картины получались аналогичные с теми, которые дали опыты с дегтярным раком, поставленные мною в 1923 и 1924 гг., и химически чистые карциногенные вещества должны быть отнесены к числу раздражителей, продолжительное действие которых на эпителий в конечном результате дает рак, — на соединительную ткань — саркому. Но благодаря успехам в области изучения физиологической системы соединительной ткани, окончательно установивших и закрепивших ее функциональную сущность, в настоящее время можно глубже осветить полученные результаты и подтвердить выводы, сделанные ранее в виде предположений.

Из карциногенных веществ я пользовалась препаратами, полученными из Брюсселя — бензпиреном и метилхолантреном. Первый получен синтетически и по своей химической формуле принадлежит к углеводородам, получаемым путем перегонки каменного угля. Второй добыт из желчных кислот и отличается даже большею активностью, чем бензпирен.

Для смазывания кожи они употреблялись в растворе химически чистого бензола, для подкожных инъекций в прованском масле. Раствор в бензоле приготавливался из расчета 0,3 *mgr* вещества в капле бензола для каждого смазывания. Ввиду легкой испаряемости бензола, раствор заготавливался из 100 мг вещества в 33 кб. бензола и сохранялся в хорошо закупоренной банке. В растворе бензпирен дает почти оранжевый цвет, метилхолантрен бледнее и с зеленоватым оттенком. Животному выстригалась шерсть на небольшом участке кожи спины, на который наносилась капля раствора стеклянной палочкой. Смазывания повторялись через сутки, причем раковой дозой принято считать 60 капель (60 смазываний) (Ш а б а д).

Для подкожных инъекций карциногенные вещества растворялись в прованском масле из расчета 4 *mgr* вещества на 1 кб. масла, для чего приготавливался раствор из 100 мг карциногенного вещества на 25 кб. масла. Для каждой инъекции вводилось  $\frac{1}{4}$  кб. раствора под кожу. Такие инъекции повторялись раз 6—8 через каждые 10 дней. По прекращению инъекций приблизительно через месяц начинали обнаруживаться новообразования в виде ограниченных плотных узелков в клетчатке под кожей.

Для смазывания пользовались мышами, для инъекций одинаково мышами и крысами.

В первые периоды смазывания наблюдалась некоторая разница в реакции кожи на бензпирен и метилхолантрен.

В то время как смазывание бензпиреном вызывало усиленный кератоз и поверхность кожи покрывалась более или менее толстым слоем ороговевшего эпителия, на подобие панцыря, препятствовавшего проникновению бензпирена,— при смазывании раствором метилхолантрена такой задержки ороговевшего эпителия не наблюдается, на коже быстро происходит *alopecia* и она легче поддается действию вещества. Несколько позже и при бензпирене ороговевший эпителий отторгается. В обоих случаях поверхность кожи обнаруживает явления раздражения легкого экзематозного характера: местами она краснеет, утолщается, местами появляются трещинки, покрывающиеся корочками и пр., бородавочки или сосочки появляются после 20—30 смазываний; у некоторых животных раньше, у других позже. Валикообразные утолщения у основания бородавок, позволяющие подозревать возникновение опухоли, обнаруживаются через 40—50 смазываний. При обнаружении опухоли смазывания прекращались, опухоль росла, иногда изъязвлялась. Микроскопическое исследование давало картину типичного кожного рака большей частью по типу погружной папилломы, как и при смазывании каменноугольной смолой (рис. 12).

При инъекциях у мышей опухоли обнаруживались немного раньше, чем у крыс. В большинстве случаев, прощупываясь при своем появлении в виде небольшого утолщения или узелков, они быстро растут, достигая в редких, правда, случаях огромных размеров, почти веса животного. Вначале они плотны, на разрезе солидные, но при продолжающемся росте они размягчаются в центральных участках и становятся мягкими. В конце концов кожа над ними краснеет и опухоль изъязвляется. Животные с растущей опухолью хиреют и резко истощаются.

Опухоли, возникающие при инъекциях тех же карциногенных веществ под кожу, по своему микроскопическому строению и генезу принадлежат к злокачественным опухолям мезенхимального типа, дающим проникающий разрушительный рост, саркомам. Они отличаются большим разнообразием клеточных форм, хотя преобладающей является веретенообразная.

Они легко перевиваются от мышей мышам, от крыс крысам и в трансплантатах сохраняют тот же характер полиморфноклеточной саркомы.

Таким образом устанавливается с точностью, что одно и то же карциногенное вещество в зависимости от места и способа введения дает различные по своей структуре

опухоли — эпителиальные или мезенхимального типа. Из этого следует, что специфических возбудителей различных по своему генезу, не требуется, и причина нарушения тканевого роста, характеризующая злокачественный процесс, должна рассматриваться как результат весьма сложных перестроек, совершающихся в организме под влиянием карциногенных раздражителей. Вместе с тем отпадает вопрос о невидимых фильтрующихся инфравирусах, которым некоторые исследователи готовы приписать роль возбудителей злокачественных новообразований.

Проследим динамику развивающегося процесса на пути возникновения рака и саркомы.

После двух-трехкратного смазывания кожи отмечается гиперемия тканей и органов. Как корий (*corium*), так и ретикулярный слой дермы в состоянии гиперемии и отека.

В печени и селезенке — хорошо выраженная активация. В печени скопление моноцитоидных клеток по стенкам сосудов в виде муфт, подобные же скопления образуют многочисленные гнезда в паренхиме печеночной ткани. В селезенке, кроме гиперемии, диффузный инфильтрат моноцитоидного характера и многочисленные мегокариоциты.

После 5—6 смазываний заметно утолщение кожного эпителия в области смазывания и густой реактивный мелко-клеточный инфильтрат с многочисленными тучными клетками в прилежащей соединительной ткани, особенно при бензпирене. В печени заметны дистрофические явления в паренхиматозных клетках, реакция со стороны Купферовских выражена слабо. В селезенке местами заметны кровоизлияния, но активация в виде скоплений моноцитоидных и гигантских клеток все же хорошо выражена. После 9 смазываний — эпителиальная гиперплазия значительнее, хотя и неравномерно.

Разрастание происходит и в эпителии волосяных мешков. Реакция в подэпителиальной соединительной ткани увеличивается. В паренхиматозных органах, несмотря на заметные дистрофические явления, как набухание печеночных клеток, начинающийся амилоидоз или гиалиноз в селезенке, — все же местами наблюдается и активация в виде моноцитоидных скоплений и многоядерных клеток (селезенка).

После 15 смазываний, кожный эпителий значительно утолщен, местами дает некоторые вставания, как будто прорывает физиологическую границу; кератоз в верхних слоях его усиливается, происходит гиперкератоз (рис. 13).

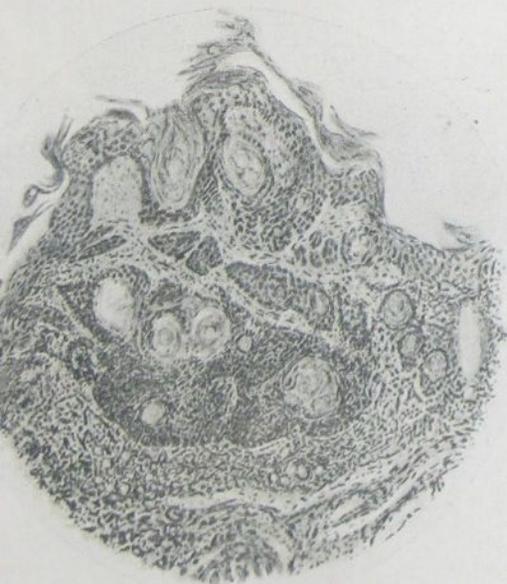
Реактивный инфильтрат в подлежащей соединительной



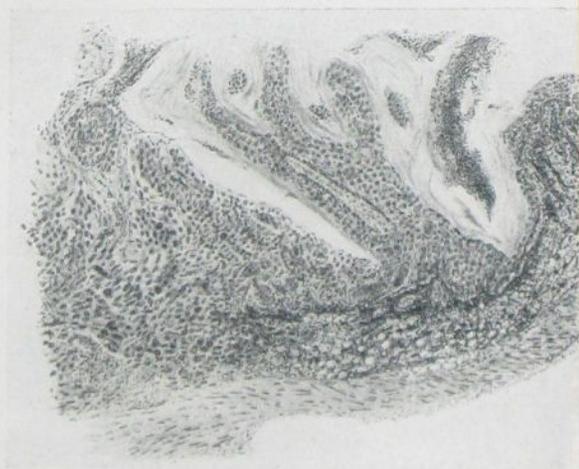
**Рис. 12.** Рак по типу погружной папилломы, проникающий в мышечный слой. Рядом в области бородавчатых разрастаний эпителия, недавшего погружного роста, в соединительной ткани густой инфильтрат с тучными клетками (30 — 35 смазываний).



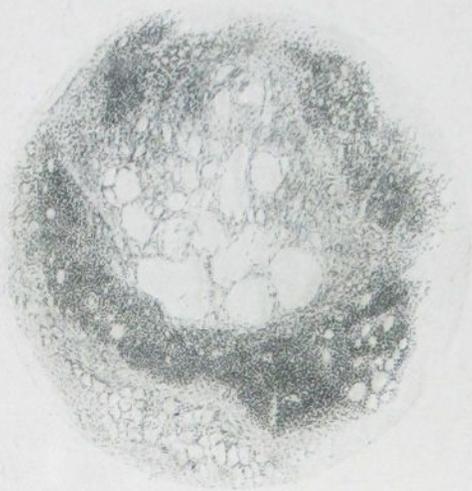
**Рис. 13.** Гиперплазия эпителия, гиперкератоз. Под эпителием густой и реактивный инфильтрат с многочисленными тучными клетками. 25-30 смазываний.



**Рис. 14.** Раковый узелок (35 смазываний).

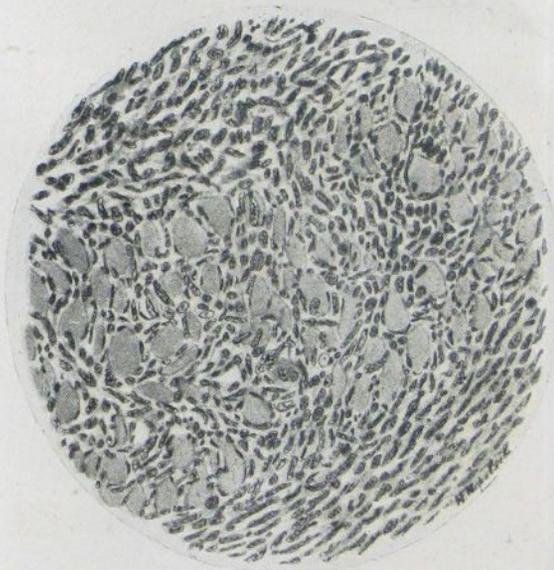
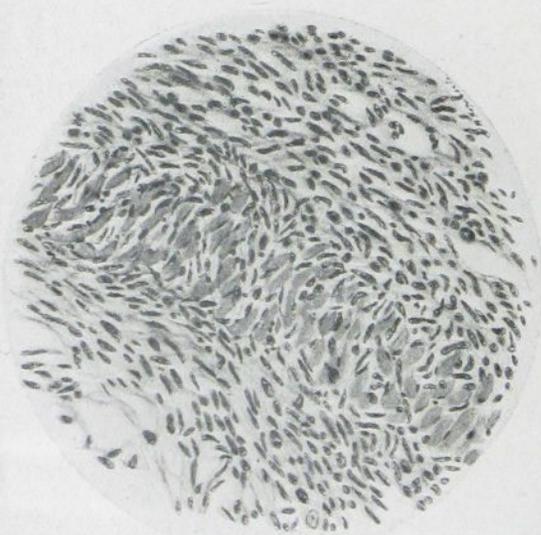


**Рис. 15.** В области эпителиальных и бородавчатых разрастаний — толстый эластический слой с густым инфильтратом и тучными клетками (справа) что совершенно отсутствует в области возникшего рака (слева).



**Рис. 16.** Возникновение саркомы.

Мелкоклеточный воспалительный инфильтрат после 4—5 инъекций.  
 Малое увеличение. Большое увеличение.



**Рис. 17.** Веретенообразно-клеточная саркома, возникшая через месяц после прекращения инъекций.

**Рис. 18.** Саркома с преобладанием веретенообразных клеток.  
 Малое увеличение.

ткани с тучными клетками распространяется глубже к мышечному слою. Эпителий влагалищных волосяных мешков гиперплазируется и тянется к мышечному слою. При метилхолантрене иногда отмечается более глубокий мелкоклеточный реактивный инфильтрат. В печени набухание печеночных клеток, иногда до слияния их друг с другом. Реакция купферовских клеток не заметна. В селезенке более выраженный амилоидоз в окружности мальпигиевых тел. В почках гиперемия и набухание почечного эпителия. В легких — утолщение альвеолярных перегородок.

После 23—24 смазываний (метилхолантрен). Исхудание. Гиперемия органов. В коже местами утолщение эпителия, кератоз, гиперкератоз. Местами под эпителием могущественная реакция соединительной ткани с большим скоплением тучных клеток. В паренхиматозных органах, особенно в печени и селезенке явления дистрофии в различной степени до более или менее выраженного амилоидоза.

Встречаются картины после 30—35 смазываний, когда эпителий прорывает физиологическую границу, дает малые и более крупные эпителиальные гнезда (рис. 14), которые однако, встречая бурную реакцию со стороны активной мезенхимы, в виде мелкоклеточного инфильтрата, не только задерживаются в дальнейшем росте, но постепенно разрушаются и рассасываются. В паренхиматозных органах наряду с увеличивающимися дистрофиями, местами наблюдается и некоторая активация. В половых органах, кроме гиперемии, особых изменений не наблюдается.

Таким образом, сопоставляя описанные картины, до возникновения проникающего разрушительного роста, характеризующего злокачественный процесс, получается картина развертывающейся борьбы организма, в данном случае с карциногенными веществами, как инородным телом. Вместе с усиленным ростом кожного эпителия, который при этом подвергается ряду морфологических изменений, связанных с ускоренным ростом, происходит повышающаяся активация со стороны пограничной соединительной ткани (Р. Э. С.), которая и удерживает физиологическую границу; хотя временами она и нарушается и эпителий прорывается, но, встречая на пути препятствие в виде бурной реакции активной мезенхимы, задерживается и разрушается. Такие картины весьма поучительны, потому что они доказывают правильность предположений некоторых исследователей, в чем мне неоднократно приходилось убедиться самой, что начинающиеся раки, встречая иногда мезенхимальную активацию, не проявившись, исчезают бесследно.

Топографические картины возникшего рака в результате долго длящегося раздражения под влиянием химически чистых карциногенных веществ в общем аналогичны тем, которые дает дегтярный рак. На таких картинах можно видеть разрастающийся эпителий, еще не перешедший физиологическую границу и непосредственно рядом проникающий рост уже возникшего рака.

Несмотря на чрезмерный рост эпителия, он удерживается в физиологических границах энергичной реакцией со стороны прилежащей соединительной ткани, выражающейся густым мелкоклеточным инфильтратом с многочисленными тучными клетками.

Обработка на эластическую ткань дает толстую полосу ее в области сохранившейся границы (рис. 15).

Возможно, что эластический слой утолщается вследствие набухания, но несомненно и он в известной степени подкрепляет физиологическую границу эпителия с соединительной тканью.

Такая картина ускоренно растущего эпителия и активирующейся соединительной ткани раньше или позже обрывается вдруг скачком: получается впечатление, что мезенхима в данный момент и в данном месте парализуется, лишается способности к дальнейшей активации и, следовательно, своего регулирующего влияния на эпителиальный гиперпластический рост. Поэтому эпителий, получивший зарядку к ускоренному росту, беспрепятственно проникает в подлежащую ткань, отыскивая необходимую для себя питательную среду.

Гистологические изменения паренхиматозных органов говорят о более и более ослабевающей функции входящих в них элементов *P. Э. С.* и о происходящих в связи с этим дальнейших дистрофических расстройствах.

Селезенка в различных степенях амилоидоза, в ней отмечаются кровоизлияния, скопления гемосидерина однако, имеются моноцитoidная реакция и гигантские клетки. Лимфатические железы увеличены, гиперплазированы с многочисленными эпителиoidными клетками между мягкотными тяжами. В печени, несмотря на дистрофию печеночных клеток местами до разрушения, в некоторых участках наблюдаются миеloidные узлы и моноцитoidные скопления по стенкам сосудов. В почках иногда явления нефрита с кистозным перерождением почечных канальцев.

Из сопоставления приведенных картин видно, что карциногенные вещества действуют на ткани, с которыми они соприкасаются, в данном случае эпителий и соедини-

тельная ткань, в течение продолжительного времени (два с половиной месяца), как раздражители, вызывая в них усиленный рост. Эпителий при этом гиперплазируется, происходит разрастание базального слоя; в мальпигиевом появляются митозы, образуются кератоз, гиперкератоз, кожные рога и сосочки на поверхности. В прилежащей соединительной ткани умножение клеточных элементов выражается в мелкоклеточной инфильтрации (моноцитозидного характера), умножении тучных клеток и появлении эпителиоидных, что свидетельствует о происходящей в ней энергичной реакции или об ее активации. Таким образом усиленный рост или гиперплазия эпителия сопровождается повышением активации соединительной ткани, ее функции (*Р. Э. С.*), и пока это повышение идет параллельно с интенсивностью эпителиального роста, до тех пор тканевое равновесие сохраняется. Но когда, благодаря истощению и блокаде, мезенхима утрачивает способность к дальнейшей активации, что обычно наступает местно, то эпителий, получивший импульс к ускоренному росту и лишаясь необходимого питания, а следовательно, регулирующего влияния мезенхимы, погружается в подлежащую ткань, отыскивая новые источники для поддержания своей жизнедеятельности, т. е. дает проникающий и разрушительный рост.

Только при этом условии — местном параличе *Р. Э. С.*, эпителий, получивший зарядку к усиленному росту, в состоянии проявить приобретенные им новые биологические свойства, именно способность к интенсивному росту, и дать проникающий рост, не встречая препятствия со стороны ослабшей мезенхимы. В противном случае, при постепенном понижении способности мезенхимы к активации, эпителий, приспособляясь к постепенно изменяющимся условиям питания, и сам претерпел бы соответственные изменения, не получив зарядки к ускоренному размножению.

Функциональным состоянием трофической системы (*Р. Э. С.*) объясняется не только возникновение злокачественного роста, но и дальнейшая судьба его.

И действительно, опыты с применением препаратов, приготовленных из органов, богатых *Р. Э. С.*, вызывая активацию этой системы у животных со злокачественной опухолью, показали, что опухоль не только перестает расти, но иногда вовсе разрушается.

Еще Аполант (*Apolant*) отметил, что характер опухоли изменяется при условии поднятия сопротивления организма: она становилась более доброкачественной, пере-

ходя к аденому. Башфорт (Baschford), достигал этого путем инъекции здоровой крови. В моих опытах с активацией *P. Э. С.* иногда отмечалось, что штамм Эрлиха изменялся и принимал характер аденомы.

Из доклада Лазаренко: „Опыты применения нового метода экспериментального изучения тканей и первые его результаты“, сопровождавшегося многочисленными микрофотограммами вытекает, что не только дифференцировка эпителия, но и самый характер его клеточных элементов зависит от состояния *P. Э. С.*, что подтверждает предположение Финогенова (1909 г.) и Кулеша (1930 г.).

Несколько труднее проследить *гистопатогенез саркомы*, поскольку эта злокачественная форма сама возникает из соединительной ткани.

Из работ Аполанта (Arolant) с трансплантированным мышинным раком известно, что иногда на 12-й генерации вместо рака получается саркома. Возможно, что это наблюдение Аполанта (Arolant) должно найти себе объяснение в процессах того же порядка, которые происходят и в наших опытах с применением карциногенных веществ, когда одно и то же вещество, но лишь в зависимости от места его применения, вызывает или рак или саркому.

Саркома возникала, как и рак, через  $2\frac{1}{2}$ —3 месяца от начала инъекций — период, который может быть рассматриваем как скрытый латентный период, в течение которого в организме происходила необходимая перестройка, сопровождавшаяся ослаблением трофической ткани или активной мезенхимы, т. е. ее регулирующей способности.

И здесь производилось систематическое изучение изменений в области кория (*corii*) и прилегающей подкожной клетчатки, соответствующей месту инъекции карциногенных веществ, и паренхиматозных органов, начиная с более ранних периодов применения инъекций, по мере развития процесса и, наконец, в периоде возникновения и роста опухоли.

Большую часть опухоли обнаруживались через месяц после прекращения инъекций, иногда позже; у одних животных они росли быстро, у других медленно. В некоторых случаях, обнаруженные путем прощупывания, постепенно исчезали.

Такое различие во времени появления и быстроте роста опухолей зависит, очевидно, от различной индивидуальности животных, различно реагировавших на данного раздражителя.

Через 4—5 инъекций в области введения вещества происходит картина реактивной мелкоклеточной инфильтрации, распространяющейся на подкожную клетчатку и мышцы (рис. 16 м. ув. и рис. 16а бол. ув.)

Такой инфильтрат связан главным образом с сосудами, происходя частью за счет эмиграции элементов белой крови, частью путем размножения адвентициальных клеток, и других гистиоцитов. В преобладающем количестве он состоит из клеток гистиоцитарного происхождения, частью из лимфоцитов. Полинуклеаров не видно; кроме тучных, отмечаются псевдоэозинофилы.

Разрушение клетчатки сопровождается возникновением ячеистой ткани, проникнутой густым мелкоклеточным инфильтратом, состоящим из описанных клеток большей частью гистиоцитарного происхождения. Ткань богата многочисленными сосудами. Покровный эпителий и прилежащий к нему слой кория не обнаруживают никакой реакции. Воспалительное раздражение сосредоточивается глубже, куда проникло инъецированное вещество.

В паренхиматозных органах — печени и селезенке — хотя и имеются некоторые изменения дистрофического порядка, но ясно заметны и явления активации: в печени в виде лимфоидной реакции по стенкам сосудов, в селезенке — в виде скопления гигантов.

В дальнейшем с возникновением опухоли реактивный мелкоклеточный инфильтрат отступает на задний план (рис. 17), исчезают и тучные клетки, замещаясь элементами опухоли в виде шаровидных и коротких веретенообразных клеточек. В паренхиматозных органах наряду с дистрофическими явлениями, в большей или меньшей степени выражены активация в виде лимфоидных скоплений по сосудам в печени, умножения скленоцитов и гигантов в селезенке.

Касаясь вопроса о гистогенезе саркоматозных клеток, так как морфогенез в известной мере способствует выяснению патогенеза, казалось бы проще всего выяснить его в начальных стадиях процесса, но здесь встречается много трудностей, гораздо больше, чем при выяснении морфогенеза эпителиальных опухолей, главным образом, благодаря отсутствию той морфологической разницы, которая существует между опухолями эпителиального и мезенхимального типов. Саркомы, находясь в соединительной тканной строме и происходя из соединительно-тканых же клеток, не отличаются от нее столь резко, как раки, опухолевые клетки которых лежат комплексно.

Поэтому для выяснения гистогенеза саркомы приходится пользоваться не только начальными стадиями ее возникновения, но и картинами уже развившейся и растущей опухоли, которые дают нередко весьма ценные в этом направлении указания. С этой целью следует остановиться на детальном изучении морфологии саркоматозной опухоли, полученной у крыс и мышей путем инъекций карциногенных веществ в прованском масле под кожу. Как у крыс, так и у мышей полученная саркома имеет аналогичную картину.

Как уже упомянуто выше, она относится к полиморфноклеточковой с преобладанием веретенообразных клеток (рис. 18 и 19). По своим размерам и богатству правильных и неправильных митозов, саркоматозные клетки отличаются большим разнообразием. Среди них наблюдается, как правило, большее или меньшее количество многоядерных клеток, столь же полиморфных, различающихся своей величиной и формой (рис. 20). Иногда они имеют длинную веретенообразную форму, и тогда ядра располагаются по длиннику, или в виде больших или меньших плазмодиальных глыб с кучкой ядер, занимающих их центральный отдел. Встречаются разлитые плазмодиальные массы с ядрами без какой-либо определенной формы. В многоядерных гигантских клетках наблюдаются иногда картины митозов, большею частью атипических. Наконец, нередко встречаются среди веретенообразных клеток и гигантов группами или одиночно эпителиоидные, большею частью шаровидные клетки с центрально расположенным ядром, иногда в состоянии деления путем неправильного митоза. Большею частью протоплазма их гомогенна и окрашивается эозином в розовый цвет. Но в некоторых случаях она вовсе не окрашивается, и тогда они резко выступают своей бледной протоплазмой на фоне окрашенного препарата. Опухоль всегда богата сосудами. В ней нередко наблюдаются явления расстройства кровообращения, выражающиеся отеком, гиперемией и кровоизлияниями.

Изучая отношение опухолевых клеток к сосудам, постоянно наталкиваешься на картины, указывающие на интимную связь с сосудистой стенкой.

В начальных стадиях развития саркомы получается впечатление, что источником ее клеточного состава являются главным образом адвентициальные клетки. В дальнейшем — это впечатление находит себе постоянное подтверждение.

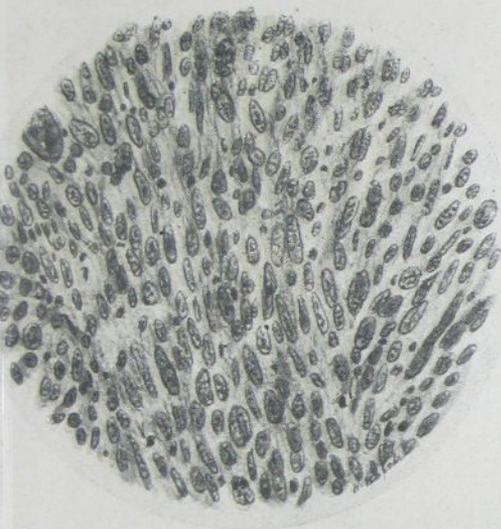


Рис. 19. Явно выступает полиморфизм; между веретенообразными видны многоядерные клетки  
Больш. увеличение.

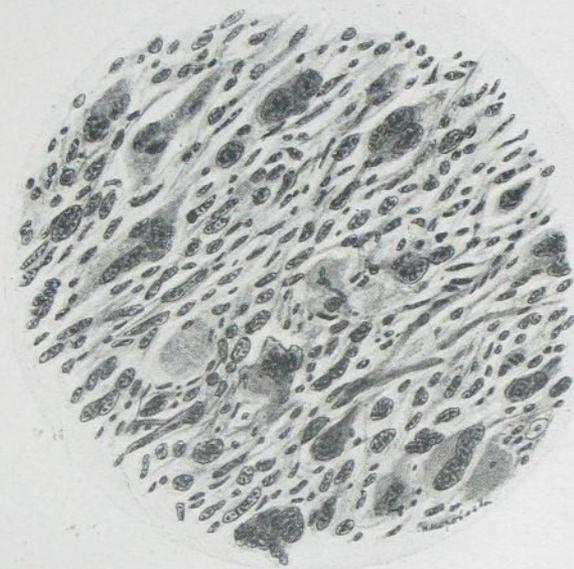


Рис. 20. Гиганто-клеточная саркома.

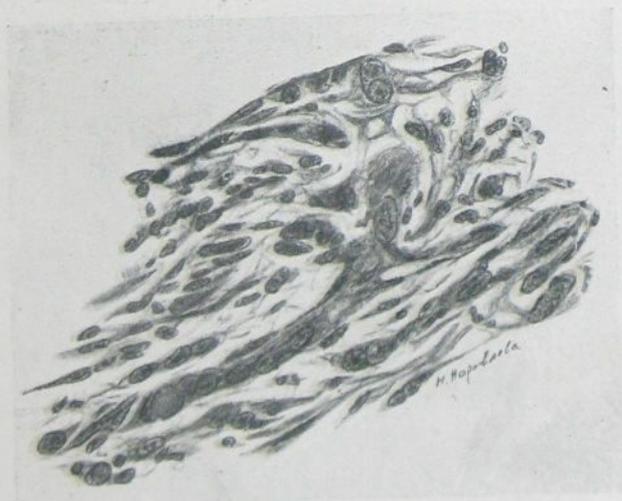


Рис. 21. Связь плазмодиальных масс с сосудами.  
(гибущими).



Рис. 24. Фибросаркома, разви-  
вшаяся в клетчатке одновремен-  
но с карциномой, при смазывании  
кожи Бензпиреном.

Изучая происхождение многоядерных клеток и плазмодимальных масс, можно убедиться, что они тесно связаны с тонкими капиллярными сосудами. Частично они происходят за счет эндотелия, клетки которого, сливаясь, дают и гигантские и плазмодий. Не говоря уже о том, что имеются картины, когда (рис. 21) сосудистый эндотелий непосредственно переходит в плазмодий, — встречаются на разрезах просветы бывших сосудов, стенки которых лишены эндотелия, но в полости лежит многоядерная клетка.

Кроме того, адвентициальные клетки, отличаясь способностью к размножению и производству разнообразных клеточных форм, служат, главным источником возникновения клеточного состава саркомы, веретенообразных эпителиоидных и гигантских. Повидимому разница между гигантскими клетками в зависимости от их происхождения заключается в том, что возникшие из сосудистого эндотелия, не способны к размножению, так как не обнаруживают митозов и представляют собою явления регрессивного порядка. Между тем как адвентициальные клетки по своему генезу и функции справедливо рассматриваются как зародышевые мезенхимальные остатки и в ретикуло-эндотелиальной системе они являются одними из самых могущественных элементов по своей „плюрипотентности“: огромной способности к размножению и к производству разнообразных клеточных форм. Эти свойства адвентициальных клеток по сравнению с другими, входящими в состав *Р. Э. С.*, объясняются тем, что последние, как ретикулярная клетка или амебоцит, стоят на большей степени дифференцировки, чем адвентициальные; эндотелий же по своей функции является высоко дифференцированной клеткой и потому, как многие считают, при размножении может давать только себе подобные клетки. Поэтому в происхождении злокачественной опухоли, которая по своему строению близко стоит к зародышевой недифференцированной ткани, адвентициальная клетка играет первенствующую роль. Гигантские клетки, возникающие из адвентициальных, поэтому активны и часто обнаруживают митозы.

Столь интимное отношение сосудов к генезу и росту опухоли вполне объясняет многочисленные картины нарушения кровообращения в изучаемой опухоли, как отеки и кровоизлияния, вследствие ослабления сосудистых стенок в связи с нарушением их структуры.

Возникновение злокачественной формы из усиленно размножающихся клеток мезенхимы — саркомы, как и рака, —

из чрезмерно растущего эпителия, совершается по тому же принципу.

В процессе напряженного роста мезенхимы могут возникать такие клеточные формы, для урегулирования роста которых дальнейшего повышения функциональной способности *P. Э. С.* оказывается недостаточно.

Этому местному параличу мезенхимы соответствует новая закономерность, — саркома — злокачественная форма, которая, как и рак, происходит скачком.

Время возникновения и быстрота роста опухоли подвергаются большим колебаниям. В то время как ряд опухолей возникает приблизительно через месяц по прекращению инъекций и, обнаружившись в виде небольших узелков, начинают быстро расти и через 3—4 дня достигают размера каштана, а по прошествии 2 и более месяцев — веса животного, другие появляются поздно, через 2 и более месяцев и растут медленно. Эта разница во времени возникновения и быстроты роста опухоли уже выше получила свое объяснение. То же в равной мере относится и к опухолям эпителиального типа, как это было указано на вышеприведенных примерах.

Просматривая различные картины сарком, и здесь можно встретить опухолевые гнезда, окруженные инфильтратом и гнущие. Иногда в соседстве с хорошо растущей опухолью видна картина довольно распространенной псевдоксантомной гранулемы. Присутствие её объясняется разрушением жировой клетчатки, вызвавшим соответствующую форму продуктивного воспаления.

Более позднее и медленное развитие новообразования говорит, следовательно, о большой сопротивляемости организма и на микроскопических срезах таких случаев получают картины, свидетельствующие о происходящей борьбе. Иногда после несомненного появления опухоли, — она вовсе исчезает, — борьба окончилась победой организма.

Получение разного типа опухолей — эпителиального и мезенхимального, — применением одного и того же карциногенного вещества, позволяет нам на основании гистологического изучения местных тканевых изменений вплоть до возникновения злокачественного процесса, — в момент его возникновения и последующего развития, в связи с одновременными изменениями паренхиматозных органов, — только подтвердить данные, установленные при изучении дегтярного рака в 1924—1925 гг.

В каком бы месте тела ни было применено карциногенное вещество в его чистом химическом виде, оно яв-

ляется всегда клеточным раздражителем, вызывающим их усиленный рост. Последний всегда сопровождается длительной (воспалительной) реакцией. Иначе и быть не может уже потому, что карциногенные вещества применяются в растворе бензола или прованского масла. Как бензол, так и масло сами по себе вызывают в большей или меньшей степени воспалительную реакцию и при том продолжительную. Ведь бензольным раствором кожа смазывается больше чем 2 месяца через 1 день, а масло вводится 8 раз в течение  $2\frac{1}{2}$  месяцев. Но если бы представить себе, что карциногенное вещество удалось применить без посредства бензола или масла, вызывающих хроническое воспаление, то ведь сам по себе усиленный клеточный рост, например, эпителия не может происходить без известной реакции, хотя бы в смысле повышенного подвоза питания, т. е. гиперемии со всеми ее последствиями. И пока эпителиальный и мезенхимальный рост идут параллельно, до тех пор физиологическая граница роста не нарушается. Паренхиматозные органы, особенно богатые *Р. Э. С.*, в это время обнаруживают явления мезенхимальной активации, хотя местами и претерпевают дегенеративные изменения. Но наступает момент, когда она в силу чрезмерного напряжения, особенно же благодаря блокаде ее поступающими вредными веществами, местно лишается способности к дальнейшей активации и парализуется, — тогда возникает злокачественный рост.

Но если эта система (*Р. Э. С.*) с течением времени в силу тех или других условий активируется, т. е. приобретает снова утерянную способность производить новые и новые клеточные кадры, с наличием которых связано регулирующее влияние ее на тканевое равновесие, то злокачественный рост задержится, а в некоторых случаях может произойти и полное излечение.

В пользу этого говорят экспериментальные данные и наблюдения над течением некоторых злокачественных новообразований у человека (хорион эпителиома).

---

## ГЛАВА V

### **Действие химически-чистых карциногенных веществ в условиях активации мезенхимы**

Установив, что химически чистые карциногенные вещества действуют на ткани также как и всякие другие раздражители, вызывая при продолжительном воздействии их нарушение регуляции тканевого роста, что характеризует злокачественные новообразования, — в дальнейшем были поставлены опыты с целью выяснить, какое влияние оказывает активация мезенхимы на действие карциногенных раздражителей.

На эти опыты можно смотреть в известной степени, как на проверочные, и в то же время они могли бы дать подтверждение целому ряду положений и выводов по отношению к проблеме возникновения и развития злокачественных новообразований, полученных предшествующими работами.

Опыты с активацией мезенхимы проводились мною ранее большею частью на трансплантированных опухолях и получившееся при этом замедление роста опухолей и даже исчезновение их встречало иногда возражения, что трансплантированные опухоли не настоящие, возникающие в самом организме, и поэтому они не столь стойки и скорее способны поддаваться остановке роста и разрушению.

Получением опухоли с помощью химически-чистых карциногенных веществ, опухоли настоящей, развивающейся в самом организме, тем самым устранялось указанное возражение, и в то же время выяснялось взаимоотношение между тканями, растущими и регулирующими их рост.

Для своих опытов я остановилась на саркоме. Как известно, химически-чистые карциногенные вещества в зависимости от места применения могут давать карциному или саркому, но карциному лишь у мыши, саркому же — у мыши и у крысы.

Остановившись на саркоме, я воспользовалась крысами, как более крупными животными, находя, что с ними удобнее манипулировать, чем с мышами.

Для опыта было взято приблизительно 170 крыс, причем 114 были использованы в 5 сериях для получения опухолей и активации. Остальные 56 — частью для трансплантации возникших опухолей, частью для получения органов и крови для активирующих эмульсий и сывороток.

**1-й опыт** на 16 крысах с применением метилхолантрена на 8 крысах и бензпирена на таком же количестве, с целью выявить, как переносятся крысами данного штамма инъекции карциногенных веществ, как скоро развиваются у них опухоли, а также для трансплантации полученных опухолей.

**2-й опыт** на 32 крысах, в 4-х группах по 8 крыс в каждой.

Первая группа с предварительной обработкой активирующими веществами. В течение 6 дней было сделано по 2 инъекции — 4 крысам смешанной эмульсией — из селезенки + вилочковая железа, взятых у здоровой крысы по 0,5 кб. и 4 крысам — крови, взятой у того же животного, по 0,5 кб. под кожу. Через 2 дня после такой подготовки следовала 1-я инъекция карциногенных веществ — метилхолантрена 4 крысам с активацией смешанной эмульсией и бензпирена — 4 крысам, активированной здоровой кровью. Промежутки между инъекциями карциногенных веществ 10 дней; общее число инъекций карциногенных веществ, согласно установке из расчета количественного введения их для получения опухоли было 8 (несколько больше). За 4—5 дней до последующей инъекции карциногенных веществ, повторялась активация вышеуказанными веществами.

Вторая группа отличалась от 1-й тем, что предварительной активации, как и в 3-й группе, не было вовсе. Активирующие вещества вводились во 2-й группе в промежутках между инъекциями карциногенных веществ за 4—5 дней до последующей инъекции (межуточно).

Третья группа отличалась от первых двух одновременным введением карциногенных и активирующих веществ.

Четвертая контрольная группа—также из 8 крыс, которые подвергались лишь введению карциногенных веществ безо всякой активации.

Опыт был начат 8/ХІІ-38 г. и закончен 27/ІІ-39 г. Как видно из протокольных записей, при сравнении крыс первых 3-х групп, подвергшихся в различное время активации, с контрольными—можно отметить несомненную разницу между ними. Последняя обнаруживается не только на их общем состоянии, но и на времени возникновения, развитии и характере опухолей—в случаях их развития.

Активированные крысы были вообще здоровее; это выражалось большею живостью и подвижностью их; они относительно хорошо переносили инъекции карциногенных веществ. Первое появление опухолей у них обнаруживалось позже, чем у контрольных и в меньшем проценте случаев. Вначале опухоли росли медленнее и хотя в конце концов достигали крупных размеров, но животные продолжали жить значительно дольше контрольных.

При этом опухоли были у них большею частью неполноценные. На разрезе более или менее хорошая опухолевая ткань сохранялась лишь тонким ободком по периферии.

Большею частью, опухоль оказывалась глубоко перерожденной, пропитанной кровоизлияниями и местами просто некротизированной, что подтвердилось и микроскопическим исследованием. Обычно для перевивки они не давали подходящих участков. В то же время по окружности опухоль продолжала расти.

Микроскопическое исследование паренхиматозных органов у них по сравнению с контрольными показывало гораздо меньше дегенеративных изменений, чем у контрольных и лучшую реакцию.

Особенно показательными органами являются печень и селезенка.

К сожалению, в легких, хотя и можно было установить нередко утолщение альвеолярных перегородок, указывающее на активацию мезенхимы, но все же и воспалительные фокусы, особенно в виде перибронхитов, встречались в них нередко.

Между тем как контрольные животные переносили хуже инъекции карциногенных веществ, скорее истощались болели, линяли, страдали поносами, так что 2—3 крысы из 8 контрольных пришлось отсадить в отдельную клетку до окончания инъекций. Через 2 инъекции 4/І-39 г. одна из контрольных погибла от слипчивого перитонита.

Опухоли появлялись раньше, росли гораздо быстрее, достигая огромных размеров, — по весу, равного весу всего тела носителя, и хотя в более поздних стадиях изъязвлялись, но были полноценнее и давали хороший и обильный материал для перевивок.

Микроскопическое исследование паренхиматозных органов давало картины глубоких перерождений их до частичного амилоидного перерождения и некрозов.

Картина саркомы вполне соответствует детально описанной выше.

Чтобы судить о времени появления и быстроте роста опухолей, интересно остановиться на первых протоколах, а также и на последних.

Осмотр животных 2-го опыта через 1<sup>1/2</sup> месяца после прекращения инъекций 11/IV-39 г. и 21/IV (через 10 дней).

Через 1<sup>1/2</sup> месяца после последней инъекции  
карциногенных веществ.

Контроль

11/IV-39 г.

Метилхолантрен

1. Большая плотная опухоль — с каштан
2. Очень большая опухоль
3. Две отсаженные по болезни поправились и дали опухоль

Бензпирен

1. Большая опухоль
2. Плотная, с каштан
3. Ничего

21/IV (через 10 дней)

1. Огромная опухоль
2. Огромная опухоль
3. С каштан

1. Огромная изъязвившаяся опухоль
2. Огромная изъязвившаяся опухоль
3. Утолщение

Предварительная активация

11/IV

1. С каштан
2. 2 узелка с просяное зерно
3. С лесной орех
4. Кедровый орех

1. Большой каштан
2. Грецкий орех
3. С каштан
4. Ничего

21/IV

1. С крупный картофель (изъязвл.)
2. Орех
3. Небольшой узелок
4. Утолщение

1. Большая опухоль
2. Каштан
3. Каштан
4. Ничего

## Одновременная активация

11/IV

1. Лесной орех
2. Зерно
3. Зернышко
4. Зернышко

1. Малый лесной орех
2. Крупный лесной орех

21/IV

1. Плотный каштан
2. Плотное затверждение
3. Еле заметное утолщение
4. Еле заметное утолщение (кормящая)

1. Малый лесной орех
2. Крупный лесной орех

## Межуточная активация

11/IV

1. Ничего
2. Ничего
3. Хороший лесной орех
4. Ничего

1. Маленький лесной орех
2. Плотное утолщение
3. Бугристая опухоль (с лесной орех)

21/IV

1. С грецкий орех
2. Едва заметное утолщение
3. Еле заметное утолщение
4. Ничего

1. Крупный каштан
2. Ничего
3. Лесной орех

У активированных животных опухоли появляются позже и вначале растут медленнее.

Осмотр через 2 месяца и 8 дней после последней инъекции.

## Контроль

Огромные изъязвляющиеся опухоли, животные частью убиты (2), частью погибли (3).

К 13/V вскрыта еще одна (убита), остальные погибли. Все они подвергались микроскопическому исследованию.

## Предварительная активация

5/V

### Метилхолантрен

1. Огромная опухоль
2. Небольшой каштан
3. Утолщение
4. Утолщение

### Бензпирен

1. Большая опухоль
2. Огромная
3. Ничего
4. Ничего

13/V

1. Двухсторонняя большая опухоль
- 2.
3. Утолщение

1. Огромная
2. Каштан
3. Ничего

## Одновременная активация

5/V

1. Крупное яблоко
2. Небольшая опухоль

1. Малое зерно
2. Малый каштан
3. Крупный каштан

13/V

1. Каштан
2. Ничего

1. Малое зерно
2. Малый каштан
3. Крупный каштан

## Межуточная активация

5/V

1. Яблоко
2. Зерно
3. Вишня
4. Ничего

1. Яблоко
2. Крупный каштан
3. Вишня

13/V

1. Огромная опухоль
2. Орешек
3. Крупный каштан

1. Незначительное утолщение
2. Яблоко
3. Орех, вдающийся в полость живота
4. Тоже

Сравнивая время возникновения и рост опухоли в приведенных 3-х вариантах активации, бросается в глаза, что „межуточная активация“ как будто наиболее задерживает время появления и быстроту роста опухоли. Но эта разница сглаживается в дальнейшем росте, как это видно из сравнений протоколов через 2 месяца и 8 дней после последней инъекции карциногенных веществ.

И у активированных животных позже опухоли росли быстро и изъязвлялись, как и у контрольных. Быстрое увеличение опухоли у активированных в более поздних стадиях в известной степени кажущееся и объясняется наступающими в них дегенеративными процессами в связи с отеком и кровоизлиянием.

К краткому описанию вышеприведенной микроскопической картины следует прибавить лишь некоторые детали, полученные при специфической обработке, например, на жиры. При обработке по Гольдману, как в печени, так и в селезенке наблюдались нередко колоссальные скопления лейкоцитов и гистиоцитов с жировыми капельками; последние скоплялись в большем или меньшем количестве и в печеночных клетках. Кроме того, обращает иногда на себя внимание скопление многочисленных псевдозозино-

филов, — в печени, селезенке, легких и в самой опухоли. Скопление их, очевидно, связано с накоплением в организме большого количества распадающихся белков.

Характер опухоли обычно веретенообразно, — правильнее, полиморфно-клеточковая саркома с эпителиоидными и гигантскими клетками.

В опухолях крыс, подвергающихся активации, — особенно часты и распространены дистрофические процессы.

При окраске по Гольдману, можно отчетливо видеть жировые капли, наполняющие распадающиеся опухолевые клетки (рис. 22).

23/V был убит (наркоз) ряд крыс с предварительной и одновременной активацией (Р.Э.С.), у которых опухоли достигли огромных размеров. 11/VI погибла последняя из группы с межуточной активацией с огромной мягкой изъязвившейся опухолью — на разрезе распадающейся и пропитанной кровоизлияниями. Но у всех активированных животных паренхиматозные органы сохранились лучше и дали заметную картину активации.

Этот опыт был проведен с применением эмульсии из селезенки и вилочковой железы, чем я с успехом пользовалась в своих прежних опытах для активации мезенхимы. Но, к сожалению, дозировка их точной быть не может и с этим, конечно, следует считаться.

Признавая, что в ряде других моментов, которые следует учитывать при активации мезенхимы, установление дозировки представляется весьма важным моментом, я перешла на цитотоксические антиретiculo-эндотелиальные сыворотки по способу Богомольца.

В двух последующих опытах я воспользовалась сывороткой Богомольца, полученной частью лично мною из экспериментального Института в Киеве, благодаря любезности заведующего Институт, проф. Кавецкого.

3-й опыт поставлен на 12 крысах с активацией мезенхимы цитоскопической антиретiculo-эндотелиальной сывороткой Богомольца.

Опыт начат 13/I-39 г. и закончен 27/III. Из карциногенных веществ был использован метилхолантрен. Всего сделано 7 инъекций карциногенного вещества, и следовательно, 7 инъекций активирующей сыворотки, причем первые 3 инъекции ее сделаны были в кровь (хвостовая вена) 0,5 кб., а последующие под кожу в количестве 1 кб.

В 1-й группе из 4 животных активирующая сыворотка вводилась предварительно, — накануне инъекции карциногенного вещества.

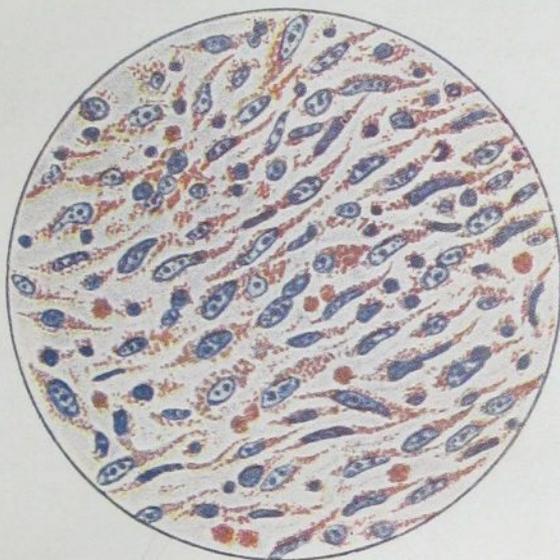


Рис. 22. Жировая дистрофия саркоматозных клеток  
(обработка по Гольдману).

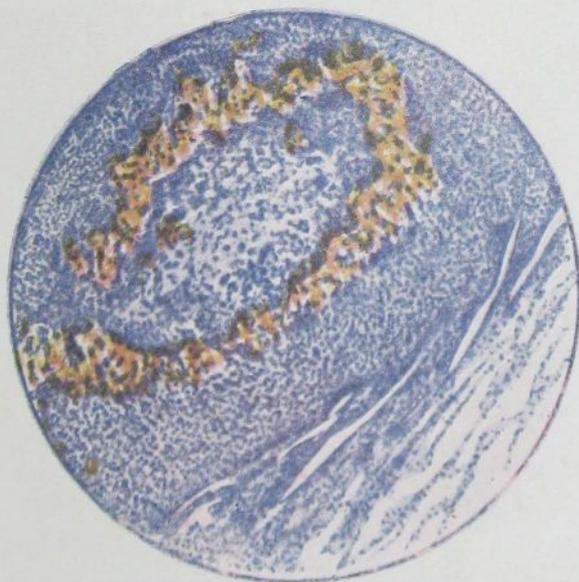


Рис. 23. Рассасывание опухоли  
(по Гольдману).

Во 2-й группе из такого же числа животных инъекции активирующей сыворотки производились одновременно с инъекцией карциногенного вещества.

3-я группа — из 4 животных, составляла контрольную группу, где инъекции карциногенного вещества делались безо всякой активации.

Хотя 25/VI из этого опыта было взято 6 крыс с появившимися уже опухолями для постановки лечения их активирующими сыворотками, так что полностью опыт не мог быть прослежен от начала до конца, но все же на основании оставшегося материала можно было сделать некоторые общие замечания. Так например, 5/V — через  $1\frac{1}{2}$  месяца после последней инъекции опухоли ясно обозначались у контрольных; 13/V — у 2-х из них — в виде утолщений, а у 4-й — с крупный орех, тогда как в группе с одновременной активацией лишь намечаются, а с предварительной, — у 3-х ничего и лишь у 4-й — с малый орех. Из оставшихся 13/VII, т. е. через  $3\frac{1}{2}$  месяца по окончании инъекции были вскрыты из каждой группы по одному животному.

Оказалось, что крыса из 1-й группы дала огромную опухоль, в 116 г при общем весе животного 295 г из 2-й — еще бо́льшая, — весом 137 г при общем весе 270 г. Между тем как у контрольной опухоль лишь 62 г на 235 общего веса. Но, как показало вскрытие, крупные опухоли в группах с активацией мезенхимы, — отечны, пропитаны кровоизлияниями и даже одна из них с гнойником, тогда как у контрольной сравнительно меньшая опухоль плотная и полноценная.

Паренхиматозные органы (печень и селезенка) в первых двух группах сохранились хорошо, в селезенке резкая активация, — у контрольной в печени дистрофические явления, кровоизлияния и некрозы, хотя в селезенке местами хорошая активация.

4-й опыт на 24 крысах, из них у 16 применялась активация сывороткой Богомольца и 8 оставлены для контроля. Опыт начат 23/IV и закончен 23/V. Активация мезенхимы производилась предварительно, накануне карциногенных инъекций метилхолантрена — 4 крысам и бензпирена 4-м, и одновременно с инъекциями карциногенных веществ на том же числе крыс.

И в этом опыте опухоли впервые (через 2 месяца) после последней инъекции карциногенных веществ обнаружались в контрольной группе и вначале растут быстрее. Вообще же более позднее появление опухоли и в контрольной

группе, в данном опыте через 2 месяца, а обычно через 1—1½ месяца, объясняется сравнительно ранним прекращением инъекций карциногенных веществ и, следовательно, меньшим введением животному последних, на половину — здесь было всего 4 инъекции вместо обычных 8—6.

Цитотоксическая антиретэндотелиальная сыворотка Богомольца готовится из селезенки, костного мозга и белых пятен сальника. Мы сделали попытку приготовить сыворотки из органов, эмульсией которых обычно пользовались для активации *P. Э. С.* — из селезенки вместе с вилочковой железой, под именем смешанной и простой — из одной лишь вилочковой железы, названной железистой.

Указанные сыворотки изготовлены при непосредственном участии д-ра С иницкого, которому приношу здесь свою благодарность. Приготовив смешанную эмульсию из селезенки вместе с вилочковой железой, взятых у нескольких здоровых крыс и железистую из вилочковой железы в отдельности, полученные эмульсии вводились 4 кроликам под кожу по 1 куб., повторяя такие инъекции 4 раза через 5 дней. Через 11 дней отдыха у кроликов бралась кровь для получения сыворотки, титр которой определялся помощью реакции Борде-Жангу. Из полученных сывороток сделаны разведения 1:10; 1:100, 1:600, и испытывая данные разведения на мышах, можно было убедиться, что наибольшую активацию давали наибольшие разведения.

Такие сыворотки были получены лишь к началу июня, уже с определением степени разведения для наилучшей активации.

Таким образом 5-й опыт был поставлен лишь 13/VI-39 г. Для опыта было взято 30 крыс, разделенных на 4 группы: 3 по 8 в каждой соответственно 3 различным сывороткам — смешанной, железистой и сыворотке Богомольца, и 4-я группа из 6 крыс составила контрольную. Каждая группа делилась на 2 подгруппы по 4 крысы с целью применить сыворотку однократно, т. е. за сутки до инъекции карциногенных веществ и двукратно, т. е. один раз за 2-е суток и второй раз за сутки до введения карциногенного вещества.

В данном опыте карциногенное вещество (МХ) впрыскивалось 6 раз, и, следовательно, опыт закончился 23/VII.

Прошло уже несколько больше месяца (1 месяц и 4 дня) и из 6 контрольных у 5 уже отчетливое появление опухолей, тогда как у активированных различными сыворотками пока лишь неопределенные утолщения в области бывших инъекций карциногенных веществ.

Таким образом, вопрос, поставленный нами, частично решен, а именно *активация мезенхимы несомненно задерживает появление опухоли и если не останавливает роста появившейся опухоли, то во всяком случае вызывает в ней целый ряд дистрофических явлений.*

Данные опыты показали, что активация мезенхимы, примененная лишь в период инъекций карциногенных веществ, недостаточна, чтобы остановить возникновение опухоли. Надо воспользоваться активацией с таким расчетом, чтобы вовсе нейтрализовать или парализовать действие карциногенных веществ.

Для этого намечается:

1) увеличить частоту введения активирующих веществ, считаясь с их характером, в период инъекции карциногенных веществ.

2) Продолжить введение их в течение всего латентного периода от 1—2 месяцев, соответственно тому времени, когда в организме контрольных животных (без активации мезенхимы) происходит перестройка до окончательного обнаружения опухоли.

Здесь снова приходится подойти вплотную к тому весьма важному вопросу, который постоянно встает при лечении злокачественных новообразований, к вопросу о способах определения функционального состояния мезенхимы данного организма.

Необходимо оценить существующие методы, позволяющие судить об этом, и остановиться на более точном и в то же время на более простом.

В процессе работы, пользуясь материалом, было поставлено 2 опыта с лечением полученных опухолей путем активации мезенхимы; 1-й над трансплантированной саркомой, 2-й — на развившейся в организме путем введения карциногенных веществ.

1-й опыт. Было взято 5 крыс с трансплантированными саркомами, полученными от карциногенных инъекций — с небольшими отмеченными графически опухолями. Величина опухоли от лесного ореха до небольшого каштана.

Для активации использованы у 3-х смешанная эмульсия из селезенки и вилочковой железы, у 2-х железистая (только из вилочковой железы). Опыт начат 11/IV-39 года и закончен 29/IV. Сделано 5 инъекций, повторяемых через 4 дня. Две опухоли из 5, имевшие 11/IV размер лесного ореха, стали заметно уменьшаться, остальные большие по размерам, наоборот, увеличивались, хотя одна из них мед-

леннее. При осмотре 29/IV — 2 резко уменьшились, 2 дали усиленный рост, у одной рост замедлен.

8/VI дан наркоз 2 крысам, леченным смешанной эмульсией, — одной, у которой на месте бывшей опухоли (с орех) прощупывается остаток в виде утолщения и у другой — у которой опухоль разрослась до больших размеров.

№ 1. Микроскопическая картина области, соответствующей бывшей опухоли, представляет остатки ее в виде дегенерирующих и распадающихся опухолевых гнезд, окруженных густым мелкоклеточковым инфильтратом. Весьма демонстративная картина рассасывания опухоли получалась при обработке на жир (рис. 23). В паренхиматозных органах, печени и селезенке картина реактивного раздражения, в виде моноцитоподобных узлов в паренхиме, среди печеночных клеток и таких же скоплений по стенкам сосудов.

В селезенке — спленоциты широким поясом окружающие мальпигиевы тела и гигантские клетки.

№ 2. К этому времени (8/VI) опухоль выросла до 83 г. при общем весе животного 190 гр. До начала лечения опухоль состояла из нескольких узлов, из которых самый крупный был с крупный лесной орех.

На разрезе опухоль представляет во многих местах распад, хотя встречаются участки с сохранившеюся плотной тканью.

Микроскопически опухоль представляет полиморфио-клеточковую саркому с большим количеством эпителиоидных и гигантских клеток. Между эпителиоидными обращают на себя внимание крупные клетки с неправильными митозами и белой некрасящейся протоплазмой, не дающей реакции на жир.

Изучение различных участков опухоли позволяет сделать предположение, что иногда большое скопление гигантских клеток наблюдается там, где происходит затруднение питания при бывшем напряженном росте и в известной степени свидетельствует о наступлении в опухоли дистрофических процессов.

Все же в паренхиматозных органах данного случая можно отметить признаки некоторой активации.

Несмотря на дегенеративные изменения, как набухание печеночных клеток и почечного эпителия, — в печени имеются скопления гистиоцитарных моноцитов по сосудам, — в селезенке — пояса спленоцитов вокруг мальпигиевых тел. В пульпе явления отека.

13/VI. Из оставившихся одна с большой опухолью погибла. У других двух — опухоли исчезли вовсе, причем

следует отметить, что одна из них оказалась беременной, разрешилась и кормила детей. Таким образом этот случай можно отнести к прежним наблюдениям, показавшим, что беременность и кормление задерживают рост опухоли, как в данном случае.

Второй опыт был поставлен на 6 крысах с опухолями, вызванными карциногенными веществами. Лечение производилось сыворотками. Два случая лечились сывороткой Богомольца, 3 — смешанной и 1 — железистой.

Начало опыта 25/VI, сделано 8 инъекций через день, последняя инъекция 9/VII-39 г.

Животные убиты 23 и 25/VII. В течение месяца опухоли быстро росли, размягчались, многие изъязвлялись. Для примера привожу сравнительный вес опухолей и животных нескольких случаев из этого опыта.

№ 3	—	вес опухоли	57 гр.	вес животного с опухолью	222 гр.
№ 4	"	"	45 гр.	" " "	235 гр.
№ 5	"	"	57 гр.	" " "	220 гр.
№ 6	"	"	49 гр.	" " "	215 гр.

На разрезе опухоли в своих центральных участках отечны, пропитаны кровоизлияниями и претерпели глубокие перерождения до некрозов. Лишь в периферии опухоли сохраняется тонкий слой нераспадающейся ткани. В одном случае опухоль превратилась внутри в кровянистую тянущуюся в виде слизи массу.

Микроскопически сохранившиеся частицы опухоли дают обычную картину полиморфноклеточковой саркомы, только лишь с большим количеством амебоцитов, набитых жировыми зернышками. Тянувшаяся слизистая масса, в которую превратилась опухоль в одном случае при микроскопическом исследовании обнаружила слизистое перерождение саркоматозной ткани.

Таким образом следует признать, что быстрое увеличение опухоли в случаях с активацией мезенхимы говорит не об усиленном ее росте, а о глубоких нарушениях кровообращения в ней со всеми его последствиями. Паренхиматозные органы и здесь относительно сохранились, хотя наблюдаются в них расстройства кровообращения в виде расширения сосудов, иногда кровоизлияний, особенно в пульпе селезенки. Но как в печени, так и в селезенке большею частью выражены явления активации в виде скопления моноцитов по стенкам сосудов в печени или широкой каймы спленоцитов в окружности мальпигиевых

тел. Наблюдается много амебоцитов с жировыми капельками (Гольдман).

Таким образом если в данном опыте не произошло остановки роста и рассасывания опухолей, то все же в них отмечены расстройство кровообращения и распад, а в паренхиматозных органах несомненные явления активации и отсутствие тех дистрофических изменений, которые наблюдаются в случаях нелеченных.

Было поставлено также 2 опыта со смазываниями карциногенными веществами кожи спины на мышах, 1-й — на 18, 2-й — на 20 животных. Из них 1-й начат 11/XI-38 г. и закончен 7/II, причем сделано 41 смазывание.

В 1-м опыте получились некоторые интересные данные, которые следует отметить. После 22 смазываний 25/XII-38 г. были отсажены по 2 мыши из группы, смазываемых метилхолантrenom, и другой, где животные смазывались бензпиреном, и оставлены без дальнейшего смазывания. Осмотр 23/III, т. е. через 3 месяца после последнего смазывания, показал, что у одной из 3-х (метилхолантрен), у которых в течение этого времени наблюдались на спине экзематозное раздражение и бородавчатые разрастания — последние почти исчезли, но на правом боку обнаружена опухоль, изъязвившаяся, величиною с орех. Верхняя часть опухоли при микроскопическом исследовании представляет обычную картину рака по типу погружной папилломы. В клетчатке же частью под эпителием, не давшем раковых разрастаний, оказалась опухоль другого типа, похожая на саркому, местами фибросаркому (рис. 24).

В печени и селезенке повышенная моноцитoidная активация. В области разрастающегося эпителия подобный же густой инфильтрат.

Впечатление, что усиленное раздражение мезенхимы вызвало саркому. У 2-х остальных обычная картина рака. У 4-й исчезли даже следы экзематозного раздражения. Эта маленькая группа из 4-х мышей показала, что появление злокачественной опухоли может вызвать и меньшая доза карциногенных веществ.

Что касается оценки всего опыта, то он собственно подтвердил предшествующие наблюдения. Так например, рак возникает большею частью после 30—40 смазываний, в разное время, вероятно, в зависимости от индивидуальности животного.

Некоторая часть животных погибла от поноса (возможно, в связи с бензолом, в растворе которого вводится

карциногенное вещество). Метастазов не получилось ни в одном случае, также как и при саркомах.

Приведенные опыты и разработка их позволяют сделать следующие выводы.

1. Активация мезенхимы в периоде введения экспериментируемому животному карциногенных веществ несомненно отдаляет время появления злокачественных опухолей сравнительно с контрольными.

2. Благодаря активации Р.Э.С. животные становятся более устойчивыми и легче переносящими отравляющее действие карциногенных веществ, тогда как контрольные делаются более склонными к заболеваниям.

3. Появляясь позже, чем у контрольных, у активированных животных опухоли растут, но в то же время обнаруживают большую склонность к дистрофическим процессам — отекам, кровоизлияниям, жировому, слизистому перерождениям и некрозам.

4. Несмотря на большие размеры опухолей, активированные животные живут дольше, чем контрольные.

---

## Заключение

Подвергнув анализу вопрос об отношении активной мезенхимы к росту тканей в приведенных 5-ти главах, позволяю себе сделать некоторые общие заключения.

На основании современного учения о значении в организме активной мезенхимы, именуемой иначе ретикуло-эндотелиальной системой, физиологической или трофической системой соединительной ткани, ее многогранных и весьма важных функций, как регуляция обмена веществ, исключительная потенциальная способность к размножению ее клеточного состава, она несомненно является главнейшим регулятором тканевого роста. Такое заключение вполне подтверждается изучением гистологических картин при многолетней разработке обширного материала, доставляемого клиниками, а также экспериментами с искусственным раком.

Опыты с искусственным раком дали возможность проследить динамику процесса до возникновения проникающего роста.

Злокачественный — инфильтрирующий и разрушительный рост эпителия является в результате продолжительного взаимодействия между эпителием и прилежащей активной мезенхимой, когда эпителий под влиянием длительного раздражения сопровождающегося повышенным питанием, доставляемым мезенхимой, приобретает способность к усиленному размножению, в то же время, как прилежащая мезенхима при общем ослаблении ее в организме, утрачивает вдруг способность к дальнейшей активации и парализуется, открывая тем самым свободный путь для проникающего роста эпителия. Последний, получив новое биологическое свойство к усиленному размножению, ищет новых источников необходимого для него питания.

Установивши значение активной мезенхимы в организме вообще и в частности ее значение, как главнейшего регулятора тканевого роста и тканевого равновесия, мы тем

самым открываем широкие перспективы прежде всего для научного обоснования профилактических мероприятий против злокачественных новообразований и наиболее целесообразной терапии, но кроме того, намечаем пути для дальнейшего изучения проблемы злокачественного роста.

Злокачественные новообразования возникают лишь в организме с неполноценной *Р.Э.С.* (Рода Эрдман).

Злокачественные новообразования не имеют места в организме со здоровой ретикуло-эндотелиальной системой (Богомолец, Браунштейн). Отсюда вытекают следующие профилактические мероприятия:

1. Всемирная забота об укреплении организма, поднятием его сопротивляемости, функциональной способности его физиологической системы соединительной ткани (*Р.Э.С.*).

2. Устранение всякого рода затяжных хронических раздражений и всех тех моментов, которые ведут к гиперпластическим тканевым процессам.

Наиболее целесообразной терапией должна быть признана та, которая в известной мере связана с активацией физиологической системы соединительной ткани. В этом отношении из существующих методов лечения, как наиболее удовлетворяющим требованиям, является метод лечения злокачественных новообразований лучистой энергией, как несомненно способный активировать *Р.Э.С.* Хирургическое лечение, практикуемое в настоящее время наравне с лучистой энергией, показывает лишь недостаточное усовершенствование метода актинотерапии, которая должна по существу давать 100% выздоровлений в случаях незапущенных, когда ретикуло-эндотелиальная система данного организма не утратила способности к активации.



19293

---

М 17110

Тираж 1500.

Бумага 60×92/16

Заказ № 3900. Кол. печ. л. 5<sup>1</sup>/<sub>2</sub> + 9 вклеек. Кол. зн. в 1 б. л. 91800

Сдано в набор 1/VII 1940 г. Подписано к печати 25/VIII 1940 г.

---

Типография Партийных Курсов, пр. Володарского, 58.