

Кафедра патологической физиологии Каз. гос. медицинского института. Заведующий проф. Н. Н. Сиротинин.

О серологических свойствах злокачественных опухолей и гуморальном иммунитете к ним.

Асс. Н. И. Вылегжанин.

Вопрос о гуморальном иммунитете к злокачественным опухолям не является новым. Он возник еще в то время, когда закладывались основы современного учения об опухолях вообще, приблизительно во второй половине прошлого столетия. Но постановка этой проблемы тогда глубоко отличалась от современной. В связи с успехами бактериологии на опухоли пытались смотреть как на инфекционные, заразные образования. И проблема иммунитета к ним некоторыми исследователями ставилась очень упрощенно. В самом деле, задача казалась простой: стоит только открыть, предположим, возбудителя рака и будет легко получить соответствующую противораковую сыворотку. Попытки такого рода действительно предпринимались (Доуп, Влаев), но никакого успеха не имели и теперь позабыты.

Новый этап в изучении иммунологии опухолей характеризуется совершенно иной принципиально отличной постановкой этого вопроса. Инфекционная теория опухолей к началу этого столетия была настолько сильно поколеблена, что она не могла уже служить исходным основанием для изучения опухолевого иммунитета. И действительно, для нашего столетия характерно почти полное отсутствие серьезных работ по этому вопросу с точки зрения инфекционной теории.

Новые пути для изучения иммунных свойств опухолей были положены, с одной стороны, работами о перевивочных (трансплантабельных) опухолях, а с другой — работами, послужившими основанием для развития современной серологии.

* * *

Открытие перевивочных опухолей (Новинский 1875 г. и Напау 1889 г.) вскоре же было использовано как новый метод исследования опухолевого иммунитета. Дело в том, что изучение природы этих опухолей немедленно же выявило существование среди животных естественной или приобретенной невосприимчивости к искусственно переносимым с одного организма на другой опухолям. Оказалось, что в случае естественной невосприимчивости дело идет большей частью о расовых, видовых или других различиях животных. Приобретенная же невосприимчивость легко получается, если кусочек привитой опухоли погубает и рассасывается, или если животное искусственно обрабатывается (иммунизируется) тканями прививаемой опухоли (Iensen, Ehrlich, Apolant, Bachford, Murgau, Gramer и др.). В дальнейшем было выявлено, что эту невосприимчивость можно легко получать даже путем иммунизации животных нормальными тканями, как напр., тканью селезенки или особенно эмбриональными тканями. Много было положено труда, чтобы выяснить механизм этой невосприимчивости. Все попытки связать ее с образованием в организме каких либо специфических противотел и свести ее, следовательно, к гуморальному иммунитету оказались почти безрезультатными: таких противотел для перевивочных опухолей открыть не удалось (Wogloin, 1929 г.). В настоящее время после огромного числа исследований более склонны объяснять эту невосприимчивость как результат неспецифического повышения функций активной мезенхимы животного организма, resp. его ретикуло-эндотелиальной системы (Богомолец, Нейман, Caspari и др.).

* * *

Изучение серологических свойств спонтанных опухолей возникло независимо от этих исследований, но развивалось параллельно с ними. Постановка этой проблемы стала возможной после фундаментальных открытий, положивших начало современной серологии. Особенно важно для вопроса, о котором идет здесь речь, было получено в 1899 г. Dunge'n'ом сравнительно специфической иммунной сыворотки против трахеального эпителия. Эта работа послужила основанием для развития новой главы иммунологии — главы о специфических серологических свойствах жи-

зотных клеток, тканей и органов, или, другими словами, животных белков. Большое количество работ, произведенных в этом направлении в самом начале нашего столетия, привели, как известно, к установлению общепризнанных и теперь практически широко используемых методов и фактов из области видовой специфичности животных белков. Вполне естественно, что под влиянием этих исследований возникло и развилось учение о серологических свойствах опухолевых тканей. И мы видим, что изучение иммунологии опухолей развивалось и продолжает сейчас развиваться в основном по двум направлениям: с одной стороны, интенсивно разрабатываются вопросы, касающиеся невосприимчивости к первичным опухолям, а с другой — непосредственно изучаются серологические свойства опухолевых тканей человека и животных. Совершенно понятно, что главное внимание всех ученых почти исключительно сосредоточивается на злокачественных опухолях, больше на раке, чем на саркоме. Опухоли же доброкачественные с этой стороны почти совсем не изучались.

Подводя теперь некоторые итоги результатам изучения опухолевого иммунитета в том и другом направлении, мы должны признать, что более разработанным является учение о невосприимчивости к первичным опухолям, результаты же изучения серологических свойств опухолевых тканей, хотя и должны считаться очень ценными, все же являются по своему характеру не такими еще полными и связными.

Не останавливаясь в нашем обзоре подробно на иммунитете к трансплантационным опухолям, мы изложим здесь развитие и результаты изучения серологических свойств опухолей, по существу рака, поскольку из всех новообразований он больше всего был предметом исследования. Нет возможности, да и бесполезно рассматривать все работы, касающиеся этого вопроса, по отдельности. Они слишком многочисленны и довольно противоречивы. Это особенно относится к работам, выполненным в начале нашего столетия. Остановимся сначала на них, так как их все можно объединить с точки зрения некоторых общих выводов.

* * *

Первые серологические исследования в отношении опухолей были произведены после открытия преципитинов. Прежде всего при помощи этой реакции была сделана попытка открыть специфические антигенные свойства раковых клеток: Engel (1903) и затем Martens (1904) иммунизировали кроликов сыворотками раковых больных, исходя из предположения, что в них должен содержаться специфический антиген. Успеха они не имели и не получили специфических раковых преципитинов даже при использовании способа Kister'a и Weichardt'a частичного удаления с помощью нормальных тканей выработанных против них антител (Martens). Salomon (1906) и Pribram при помощи реакции преципитации тоже не могли установить различий между сыворотками здоровых людей и раковых больных. Далее, были сделаны попытки получить преципитины путем обработки кроликов раковыми клетками. Ranzi исследовал таким образом 8 раковых и 8 саркоматозных опухолей, но полученные сыворотки оказались одинаково чувствительны как к экстрактам из опухолей, так равно и к экстрактам из нормальных органов и к нормальной сыворотке. Исследование по методу Kister'a и Weichardt'a, а также путем связывания компонента тоже оказалось безрезультатно. Такие же данные получил Kullman. Интересно отметить, что Ranzi в дополнение к этим опытам провел исследования на людях и обезьянах, исходя из положения, что образование изоантител труднее происходит, чем гетероантител. Таким образом, он надеялся, что если в раковых клетках имеется чуждый организму антиген, то по отношению к нему у обезьян или у самих же людей можно скорее ожидать образования антител при иммунизации, чем к антигенам своего вида. Человеческими опухолями были иммунизированы обезьяны, но специфических преципитинов в их крови не получилось. Два раковых больных были подвергнуты лечению экстрактами из опухолей, но у них в крови не удалось затем обнаружить преципитинов. Dullger с подобными же целями иммунизировал кроликов заячьей саркомой, а лису собачьей саркомой, но образования специфических антител не получил. У лисы удалось наблюдать образование гемолизинов к кровяным шарикам собаки, а у кроликов — агглютининов к кровяным шарикам зайца.

Более интересными и успешными в этом направлении оказались исследования Magliano. Обработывая кроликов желудочным соком раковых больных, он

получил преципитирующие сыворотки, которые реагировали только с желудочным соком раковых же больных. Из 17 случаев рака желудка он имел в 16 положительный результат, а из 25 случаев других заболеваний желудка и 8 случаев гастрита ни в одном не было положительной реакции. Это данные Maragliano были затем подтверждены Serafini и Dietz'ом. По Paltaufy здесь, возможно, дело идет о продуктах распада белка, которые и оказывают свое антигенное действие при иммунизации. R. Krause считает, что эти продукты распада происходят из сывороточного белка, наличие которого в желудочном соке раковых больных показано исследованиями Salomona, Pribrama и Citron'a. Под влиянием имеющихся в желудочном соке таких больных пептидных ферментов (Neubauer и Fischer) из сывороточного белка образуются продукты, которые приобретают антигенную специфичность, хотя бы, напр., в смысле Obermayer'a и Pick'a так наз. „Zustandsspezifität, утрачивая при этом видовую специфичность (Artspezifität). К этому же объяснению приходит и Graetz. В дальнейшем Livierato проверил данные Maragliano с помощью реакции связывания комплемента и из 8 случаев рака желудка в 7 случаях имел полную и в одном — частичную задержку гемолиза. 6 контрольных случаев дали отрицательные результаты. Исследования Maragliano заслуживают, безусловно, дальнейшей разработки.

Феномен повышенной чувствительности как в форме общей анафилаксии, так и в виде местных аллергических реакций был тоже использован при изучении иммунологии злокачественных опухолей. Ranzi (1909) первый сделал попытку сенсибилизировать животных экстрактами из опухолей, но однако, легко возникавшее анафилактическое состояние было неспецифично: животные реагировали одинаково на введение экстрактов как из опухолей, так и из других органов. Ohkubo (1910) на основании своих опытов прямо сводит анафилаксию от экстрактов из различных органов и в том числе из опухолей к действию сывороточных белков: несмотря на тщательное отмывание органов и опухолей от крови, он всегда получал анафилаксию как к экстрактам из этих органов, так в одинаковой мере и к гомологической сыворотке. В дальнейшем Pfeiffer и Finsterger (1910) пытались показать, что в сыворотке больных раком имеются анафилактические антитела, но их данные не были подтверждены (Ranzi). Местную аллергическую реакцию у раковых больных в виде отека на введение убитой опухолевой ткани описали Dungen и Growitz. Ranzi и Ravenna могли отметить только отрицательные результаты, но Engel имел положительную реакцию у больных при употреблении их же собственного материала, полученного после операции. Не имели подтверждения и исследования Elsbeg'a по поводу реакции местного отека и геморрагического окрашивания у раковых больных на месте подкожного вырыскивания дефибринированной 10% человеческой крови.

С гораздо большим успехом была разработана для диагностики рака реакция связывания комплемента. С введением в практику Вассермановской реакции ее принцип сейчас же был использован в приложении к диагностике рака. У различных исследователей получились довольно несходные результаты. Так, Sampietto и Tesa имели 64,8%, Simon и Walter 65%, Sisto и Iona 76,4%, Leschke 93%, а Dungen от 93 до 100% положительных результатов. Наибольшее внимания заслуживают данные Dungen'a. Он специально разработал методику этой реакции и показал, что 1) реагирующая субстанция раковой сыворотки не переносит нагревания до 56°, поэтому сыворотка должна употребляться не инaktivированной; 2) связывание комплемента раковой сывороткой происходит замедленно, поэтому время реакции должно быть удлинено; 3) прибавление n/50 раствора NaOH в количестве 0,2 увеличивает чувствительность реакции; 4) в качестве антигена нужно употреблять ацетоновый экстракт из опухолей, или же более стабильный антиген из крови паралитиков. Все другие перечисленные исследователи приготавливали большей частью для реакции водные экстракты из опухолей. При точном следовании этой методике Dungen получал из 57 случаев заведомо диагностированных раков положительный результат в 51 случае. 60 сывороток от людей, неболевших раком, все дали отрицательный результат. Такие опухоли как фибромы, кисты, миомы все давали отрицательные результаты, только в случаях липоматоза имелся положительный результат. Из 200 случаев других заболеваний положительный результат имелся только в 2%. Таким образом, эта реакция оказалась в высокой степени чувствительной, но нужно сразу же указать, что употребление в качестве антигена алкогольных или ацетоновых экстрак-

тов ставит ее на другое место по сравнению с только что рассмотренными иммунными реакциями на рак.

Сам Dungenp, рассматривая сущность реакции, говорит, что здесь дело идет не об антителах, а о ненормальных продуктах обмена. Sachs, один из крупнейших современных авторитетов по серологии, видит в реакции Dungenp'a характерную для рака, но по своему существу тоже неспецифическую реакцию, связанную с повышенной лабильностью кровяных белков. Подобное состояние сывороточных белков может наблюдаться и при многих других заболеваниях (сифилис, туберкулез, а также при беременности). Неудивительно поэтому, что реакция Dungenp'a в руках других исследователей дала различные результаты. Rosenberг, Wolfson, Engel, Bagrat, Философов, Hirschfeld, Hahn и некоторые другие не подтвердили данных Dungenp'a, в то время как D. Agata и Petridio имели в большом проценте случаев положительные результаты. Какого-либо практического значения эта реакция не получила.

Таким образом, несмотря на свою многочисленность, эти исследования не привели к каким-либо положительным результатам: открыть специфические серологические свойства у злокачественных опухолей (рака и саркомы) с помощью этих, обычных в иммунологии способов, не удалось. Практически они привели скорее к открытию ряда неспецифических реакций, характерных для рака, как только что рассмотренной реакции Dungenp'a, антитрипантской реакции Briegeг'a и Trebing'a, мейостагминовой реакции Ascoli и Izar'a, цитолитической реакции Freund-Kaminer'a и многих других. Значение при опухольном росте тех процессов, которые вскрываются с помощью этих реакций, лежит, очевидно, не в плоскости специфических иммунобиологических взаимоотношений организма и опухоли. В связи с такими результатами будет небезинтересным проанализировать более подробно постановку вопроса об иммунологии опухолей, чтобы увидеть причину неуспеха этих самих по себе вполне авторитетных исследований.

* * *

Мы видим, что центральным пунктом, вокруг которого в конечной итоге концентрировались все работы этого периода, был прежде всего вопрос о *специфической иммунобиологической характеристике опухольного процесса*. Все исследования прямо или косвенно ставили перед собой эту задачу—открыть, обнаруживать какие-либо *специфические иммунобиологические особенности опухольной ткани и, resp. рака*, которые дали бы возможность ближе подойти к разъяснению основных патогенетических, а также этиологических моментов в развитии злокачественных опухолей. Этот вопрос, естественно, теснейшим образом связан и с возможностью применения специфической профилактики и терапии рака, так как по существу под специфическими иммунобиологическими особенностями той или другой ткани подразумевают всегда наличие *специальных структурно-химических и физико-химических тканевых комплексов*, от которых зависят *специфические антигенные свойства* того или другого органа, той или другой ткани (Pick, Landsteiner). Если продолжать эту мысль далее и, следуя Wells'y, рассматривать иммунологию как ветвь химии—а на это мы имеем все основания, что обнаружение специальных структурно-химических и физико-химических тканевых комплексов, присущих раку, есть одновременно и биохимическая характеристика опухольного процесса. Эта проблема принципиальной важности, так как с разрывением ее мы имели бы в своих руках важнейший факт для понимания опухольного процесса в его развитии и отношении к организму. Эта постановка вопроса выкристаллизовалась за последние 25 лет и сейчас является особенно актуальной. Вполне понятно, что здесь лежит один из путей для раскрытия многих основных биологических особенностей, присущих опухольному процессу.

Естественно поэтому спросить себя—есть ли основания для такой постановки вопроса. Действительно, можно ли найти в опухолях какие-либо особенности, которые бы коренным образом отличали их от нормальных тканей и позволяли нам уже a priori ставить проблему иммунитета к ним. В первую очередь, конечно, нужно думать о химических отличиях опухольных тканей от нормальных. Это соображение зародилось уже давно и еще в 1836 г. не кто другой, как Jог. Müller изучал химический состав опухолей. В наше время эти исследования особенно многочисленны. Все составные части опухольных тканей—белки и их производные, жиры, углеводы, вода, соли, редкие металлы и тому подобное, а также ферменты являются предметом самого широкого изучения. Много внимания посвя-

шается изучению химических изменений со стороны крови и тканей самого организма, носителя опухоли. Некоторые отличия в составе опухолей и особенно в отношении их обмена веществ действительно удалось найти. Но все же без преувеличения можно сказать, что до сих пор при помощи этих методов не обнаружено таких отличий, которые бы специфическим образом характеризовали опухоли по сравнению с нормальными тканями. И сейчас, как и прежде, наиболее важными элементами в характеристике опухолей остаются их биологические отличия от нормальных клеток и тканей. Выраженная автономность опухолей в их отношении к организму, отсутствие в опухолевой ткани способности к дифференцировке, свойство сравнительно легко перевиваться с одного организма на другой того же вида, особенности роста в культурах тканей, реакция активной мезенхимы против опухоли и некоторые другие черты хорошо характеризуют опухолевую клетку как *принципиально* отличную от всех остальных клеток тела. С полным правом мы обозначаем такую клетку как чуждого нашему организму паразита. Наиболее полно все эти признаки объединяются и проявляются в раковых клетках. Имея в виду такую биологическую отчужденность от организма опухолевой клетки, вполне естественно предполагать, что в ее основе лежат какие-то специфические отличия в составе и характере важнейших компонентов клеточного тела, в первую очередь ее белков. Но, как указано выше, обычные химические исследования до сих пор не обнаружили еще в опухолях каких-либо новых видов белков или особенностей в их строении. По существу это не должно нас удивлять, если иметь в виду, что современные биохимические методы пока оказались недостаточными при разрешении проблемы, напр., видовых различий отдельных групп животных белков. В настоящее время мы можем провести тончайшую биологическую дифференциацию белковых тел только с помощью иммунобиологических методов. И в силу этого обстоятельства вполне оправдывается и становится понятной вышеочерченная постановка вопроса об иммунобиологической характеристике опухолевого роста. Как мы видим, он далеко выходит за пределы только практических целей.

Но попытки изучения белковых раковых антигенов тоже, как указано выше, не привели к тем результатам, которые можно было ожидать, ставя нарисованную выше проблему иммунологии опухолей. В самом деле все известные серологические методы в той постановке опытов, как они были применены, не позволили открыть специфических белковых антигенов в раковых опухолях. И этот неуспех был до того очевиден, что приблизительно с двадцатых годов нашего столетия такие исследования, можно сказать, почти что совсем прекратились. По существу они явно попали в какой-то тупик, из которого требовалось найти соответствующий выход, если считать, что проблема поставлена правильно. И Sachs, один из самых авторитетных современных знатоков этого вопроса, рассматривая в 1923 г. проблему серодиагностики опухолей, сказал: „Я бы не хотел ответить отрицательно, ни положительно на вопрос о том, возможно ли вообще открыть характерную для опухолей серодиагностическую реакцию. До сих пор мы не видим никакого свободного пути для достижения этой достойной усилий цели, но мы должны попытаться преодолеть стоящие на пути трудности“.

И этот путь действительно нашелся сам собой после того, как учение об иммунитете обогатилось новыми фактами о природе и структуре антигенов. Но и на этом пути выявились, пожалуй, еще с большей ясностью и определенностью те же трудности, которые стояли перед старыми исследователями.

Изучение структуры Форссмановского гетерогенного (resp. гетерофильного) антигена¹⁾ позволило, главным образом, Landsteiner'у, а также Sachs'у

¹⁾ Как известно, под именем Форссмановского антигена подразумевается антиген почки морской свинки. При иммунизации кроликов этим органом получают обычно сыворотки, содержащие гемолизин по отношению к эритроцитам барана, поэтому антиген и назван гетерогенным. Такими антигенными свойствами обладают, кроме почки м. свинки, органы некоторых других животных (лошади, кошки). У человека части этого антигена связаны с групповым антигеном А и были открыты Schiffrom и Adelsberger'ом в эритроцитах этой группы. Затем Кричевский и Мессик доказали, что в клеточеских эритроцитах всех групп имеются части Форссмановского антигена. В тканях некоторых органов человека согласно Кричевскому тоже содержится этот антиген. Он липоидной природы и термостабилен.

и его школе раскрыть природу липоидных антигенов, получивших в дальнейшем название гаптенгов. Этим были прочно установлены антигенные свойства липидов при соответствующих условиях. Одновременно изучение групповых свойств крови дало иммунологии новые факты о групповых антигенах. Были открыты и изучены групповые антигены и Hirszfeld выдвинул учение о конституциональной серологии. Все это позволило ближе подойти к изучению иммунобиологических свойств животных тканей. Наряду с видовыми и органами антигенами были открыты гетерогенные и групповые антигенные свойства у тканей, оказавшиеся по своей природе липоидного (гаптенного) характера. Таким образом, стало ясно во-первых, что тканевые элементы в большинстве случаев в антигенном отношении представляют из себя не один антиген, а комплекс разнообразных антигенов, или, иначе говоря, сочетание целого ряда парциальных антигенов (антигенов), и во-вторых, что природа этих антигенов липоидно-белкового характера.

Все сказанное достаточно хорошо выявляет перед нами причину неуспеха прежних исследователей в изучении антигенных свойств опухолей. Очевидно, неудача зависела от недостаточности наших знаний о самих антигенах вообще и об антигенных свойствах тканей в частности. И новейшие достижения в этих направлениях, связанные с именами Landsteiner'a, Obermayer'a и Pick'a, Sachs'a, Hirszfeld'a и других, позволили за последнее время опять подойти к изучению иммунобиологии рака. Можно сказать, что сейчас мы имеем новый этап в развитии учения об иммунобиологических свойствах опухолей.

* * *

Многообразие антигенного состава всякой ткани и в том числе опухолевой ставит перед исследователем в этой области с самого начала сложную и трудную задачу выявления и изучения каждого антигена в отдельности. Сильно осложняющим моментом здесь в первую очередь является конкуренция антигенов, т. е. способность одних антигенов при соответствующих условиях доминировать в своих функциях над другими антигенами. Так, напр., очень часто при иммунизации кроликов тканью раковых опухолей образуются только видовые или групповые антитела, в то время как имеющийся в раке специфический антиген в этих условиях оказывается недействительным. Явлению конкуренции особенно легко подвержены липоидные антигены (A. Klopstock). Сама способность к реакции липоидных антигенов или по терминологии Sachs'a их *диспонибельность* (Disponibilität), оказывается не всегда просто выявляемой. В большинстве случаев в клеточном комплексе она бывает скрытой, замаскированной и только лишь при употреблении целого ряда специальных приемов удается вызвать реактивную способность таких антигенов. С помощью этих приемов или повышается диспонибельность одних антигенов за счет других или прямо уничтожается реактивная способность других антигенов (экстрагирование алкоголем, ацетоном, нагревание, холестеринизация и даже кипячение). При помощи этих способов удается недействительный в естественном состоянии антиген перевести в активную форму. Из сказанного вытекает, что наличие тех или других антигенов в опухолевой ткани не обязательно еще может быть связано со способностью их в своем естественном состоянии вызывать выработку антител. Поэтому изучение иммунобиологии опухолей в основном может быть расчленено на две части: с одной стороны, требуется разрешить вопрос существуют ли строго специфические опухолевые антигены, а с другой—имеет ли место в организме при злокачественных опухолях выработка специфических антител. Понятно, что от разрешения этих вопросов зависит в полной мере постановка проблемы специфической серотерапии злокачественных опухолей.

Если ко всему только что сказанному добавить еще, что при изготовлении соответствующих противораковых сывороток большую роль играет индивидуальная реакция иммунизируемых животных, отличающаяся значительной изменчивостью в выработке антител (Hirszfeld) то нам еще в большей мере станет понятна сложность и трудность изучения раковых антигенов. И действительно, опыт исследования этих антигенов, предпринятый за последние 5—6 лет, ярко иллюстрирует это положение. В основном усилия исследователей в этой области были направлены к разрешению следующих вопросов: 1) какие парциальные антигены свойственны тканям злокачественных опухолей в сравнении с нормальными тканями; 2) имеются ли специфические липоидные раковые антигены, каковы их свойства и особенности; 3) вырабатываются ли в организме при злокачественных опухолях те или другие антитела, каковы их характерные черты.

Рассмотрим сейчас накопленный в этой области материал.

* * *
Остановимся сначала вкратце на тех парциальных антигенных структурах раковых опухолей, которые им свойственны наравне с нормальными тканями. Из них наибольшее значение имеют Форсмановский гетерогенный и групповой антиген А, отчасти групповой антиген В. При изучении серологических свойств рака исследователи прежде всего открыли их, так как они, особенно групповой антиген А, занимают в серологической структуре раковых клеток доминирующее положение.

Изучение групповых свойств опухолей принципиально стало возможно после того, как были открыты групповые антигены в тканях (Landsteiner и Levine, Iamaka m, Кричевский, Шварцман, Witebsky, Hirszfild и др.). Witebsky показал наличие группового антигена А в ткани одного рака кишечника. Немного позже в другой работе он же привел яркий пример существования в раке тела матки группового антигена А с выраженными доминирующими свойствами. Этот случай был особенно показателен, как пример значения группового антигена при изучении серологических свойств опухолей. Дело в том, что сыворотка, полученная путем иммунизации кролика клетками этого рака, давала реакцию связывания компонента только с алкогольным экстрактом из этого же рака и в этом отношении могла быть принята как строго специфическая противораковая сыворотка. Но контроль с алкогольным экстрактом из человеческих эритроцитов группы А показал, что здесь имеет место не менее сильная положительная реакция связывания компонента. Из этого опыта стало ясно, что данная сыворотка содержит на самом деле групповые антитела. Поэтому отсутствие контролей на групповые антигены, resp. антитела делает всякое изучение серологических свойств опухолей бездоказательным.

Особенно подробно изучали групповые свойства злокачественных опухолей Hirszfild, Nalber и Laskowski. Предварительно они изучили на материале приблизительно 90 опухолей распределение групповых свойств по отдельным органам. Конечный их вывод гласит, что ткани рака всегда имеют групповую принадлежность, свойственную их носителю. К этому же выводу совершенно независимо пришли итальянские исследователи Goldstein и Kreisel на основании изучения групповой принадлежности 24 раков и 3 сарком. В отношении сарком Hirszfild пишет, что они, очевидно, не содержат изоаглютининов. Lehmann-Faciус на основании некоторых наблюдений тоже допускает меньшую серологическую дифференцировку сарком по сравнению с раками, хотя бы в отношении липоидных компонентов.

Кроме группового антигена А, был изучен в раковых тканях и групповой антиген В. В нормальных тканях характер и распределение этого антигена были исследованы Кричевским и Шварцманом и отчасти Витебским. Изучение В-антигена в опухолях связано с некоторыми трудностями. Дело в том, что этот антиген в противоположность А-антигену не занимает в раковой клетке господствующего положения. Кроме того, в его структуре липиды, очевидно, не играют такой роли, как в групповом А антигене (Witebsky, Lehmann-Faciус). Hirszfild и его сотрудники не могли достаточно определенно показать присутствие группового признака В в раках. Lehmann-Faciусу наоборот удалось путем иммунизации кроликов подвергнутыми кипячению раковыми клетками группы В получить сыворотку с В-антителами. Имеется ряд интересных особенностей этого антигена, resp. антител, изученных Lehmann-Faciусом, но на них нет возможности здесь останавливаться.

Таким образом, групповая расчлененность раковых тканей несомненно существует.

Не менее подробно сейчас изучен и Форсмановский гетерогенный антиген в раках. Doerr и Pick (1913 г.) первые показали, что в медуллярной саркоме человека имеется парциальный гетерогенный антиген. Morgenroth (1915 г.) открыл гетерогенный антиген в ткани мышинного рака. В этом же направлении могут быть истолкованы открытые Kellington гетеролизины в сыворотке раковых больных. Но все эти, сравнительно старые, исследования не имеют сейчас по существу большого значения, так как при них, в силу недостаточности в то время знаний об антигенах, не был принят во внимание факт возможного сочетания группового и гетерофильного антигенов (Hirszfild, Sachs). В наше время наиболее подробно исследован гетерогенный антиген в раках Lehmann-Faciус, который в своей последней очень обстоятельной работе провел путем соответствующих контролей строгую дифференцировку между групповым А и ге-

гетерогенным антигеном. На основании его исследований можно считать доказанным существование в раках кроты гетерогенного антигена, хотя Hirschfeld и Halber, исходя из своих исследований, не вполне согласны с ним.

* * *

Раскрытие антигенной структуры раковых опухолей позволило уже непосредственно изучать и специфические раковые антигены.

Предположение о возможном значении липоидов в иммунобиологической характеристике опухолей, насколько мне известно, первым высказал Graetz в 1921 г. Но попытка экспериментального разрешения этого вопроса была сделана в 1928 г. Lehmann-Faciус'ом. В своей работе, о которой уже частично упоминалось выше, он сообщил об исследованиях, имевших целью показать, что в раковых клетках наряду с парциальным гетерогенным антигеном имеется и органоспецифический раковый антиген. Иммунизируя кроликов смесью освобожденных от аминокислот фракций раковых липоидов и свиной сыворотки или подвергнутыми кипячению раковыми клетками, он получил ряд противораковых сывороток, но сравнительно со слабо выраженной специфичностью. Кроме того, в этих опытах отсутствовали контроли на групповые парциальные свойства сывороток, поэтому опыты нельзя считать вполне доказательными. В другой своей работе, выполненной совместно с Toda, Lehmann-Faciус'ом показал, что особенно закономерно специфические противораковые сыворотки получаются при иммунизации кроликов взвесями раковых клеток, подвергнутых в течение 30 мин кипячению при 100°. Все эти исследования были проведены уже с соответствующими контролями на групповые антигены.

В течение этого же периода времени были напечатаны сообщения Witebsk'ого с очень убедительными результатами исследований. Иммунизируя кроликов взвесями неизмененных (нативных) раковых клеток, он получал или сыворотки с групповыми антителами или чаще с видовыми, при чем те и другие антитела имели деминерирующий характер и были липоидными по своей природе. Применяя же подобно Lehmann-Faciус'у, для иммунизации кроликов раковые клетки, подвергнутые кипячению, Witebsky получал сыворотки со специфическими липоидными раковыми антителами. Но иногда и при иммунизации взвесями неизмененных раковых клеток он получал специфические противораковые сыворотки, при чем в одном случае такая сыворотка в своей реакции была строго ограничена гомологическим антигеном, так что создавалось впечатление как будто раки различных областей тела серологически отличаются друг от друга. В таблице 1, взятой из работы Witebsk'ого, приводится пример одной такой сыворотки

Раковый алког. экстр. из→	Результаты реакции по изменению гемолит. системы:				
	а	б	с	д	е
	Рак яичника	Рак пр. киш.	Норм. кишки	Норм. печень	Норм. яичн.
0,25	++++	—	—	—	—
0,15	++++	—	—	—	—
0,1	++++	—	—	—	—
0,05	++++	—	—	—	—
0,03	++++	—	—	—	—
0,02	++++	—	—	—	—
0	—	—	—	—	—

Таблица 1. Исход реакции связывания комплемента с алкогольными экстрактами из перечисленных раков и нормальных органов с противораковой сывороткой от кролика, обработанного взвесью клеток рака яичника группы 0. Применение клеток с групповым признаком 0 предохраняет от выработки А и В-антител.

В этом случае сыворотка избирательным образом реагировала только с гомологическим антигеном, следовательно, отличалась высокой степенью специфичности. Содержащиеся в ней антитела вступали в реакцию, повидимому, только с вновь образовавшимися в раковой клетке составными частями, структурные особенности которых, очевидно, определялись в этом случае как злокачественным перерождением клетки, так и органом, в котором произошло образование опухоли. Нужно отметить, что наряду с такими сыворотками получались нередко и другого рода, которые реагировали с раками различного происхождения. В них, следовательно,

имелись общие для раков специфические липоидные антитела. Этот же факт в отношении своих сывороток сообщают Lehmann-Faci us и Toda. Сыворотки Hirs zfeld'a, Halber и Laskowski'o go реагировали приблизительно с 6,0% всех раков. Чувствительность и специфичность сывороток иногда удается увеличить, применяя антигены с примесью холестерина или лецитина,

Witebsky еще мог подметить, что при иммунизации кроликов раковыми клетками удается получить сыворотки с липоидными антителами в более короткий срок, чем это обычно имеет место при обработке кроликов с подобными же целыми некоторыми нормальными органами. Из этих исследований можно вывести заключение, что в раковых клетках связь между липоидными и белковыми составными частями изменена по сравнению с нормальными тканями в том отношении, что раковые липоиды сравнительно легко и в первую очередь выявляются в серологическом отношении.

Исследования Witebsk'o go, показавшие с несомненностью существование специфических липоидных раковых антигенов, получили, можно сказать, полное подтверждение в независимо проведенных с подобными же целями работах Hirs zfeld'a и его сотрудников. Для иммунизации они употребляли взвеси нативных раковых клеток различных групповых свойств или раковые алкогольные экстракты в смеси со свиной сывороткой. Приблизительно в 10,0% всех случаев они получали специфические противораковые сыворотки. Они не могли подтвердить данные Lehmann-Faci us'a о том, что применение для иммунизации раковых клеток, подвергнутых кипячению, дает лучший выход специфических противораковых сывороток. Таким же образом высказывается и Sachs. Особенно подробно и на большом материале Hirs zfeld со своими сотрудниками изучил 8 из полученных им сывороток, из которых 5 были приготовлены путем иммунизации кроликов раками желудка. Частично эти сыворотки давали реакцию связывания компонента с экстрактами из желудка, особенно с теми, которые происходили от раковых же больных. Но применяя метод элективной адсорбции, Hirs zfeld'y удалось показать, что в сыворотках после их обработки экстрактами из тканей желудка сохраняется все же соответствующая часть специфических раковых липоидных антител. Сыворотки, следовательно, несомненно были строго специфическими.

Как уже отмечено выше, сыворотки Hirs zfeld'a давали реакцию связывания компонента приблизительно с 60,0% всех подвергнутых исследованию опухолей. Остальные 40,0% изучавшихся опухолей не реагировали с этими сыворотками. В связи с этим Hirs zfeld и Halber, правда, пока только предварительно, делят все раковые опухоли на две группы: реагирующие *in vitro* и не дающие такой реакции. Оказывается, что неспособность давать реакцию со специфической противораковой сывороткой не означает еще отсутствия раковых антигенов вообще в таких опухолях. Hirs zfeld и Laskowski показали, что иммунизируя такими нереагирующими раками кроликов, можно получить высоко специфические противораковые сыворотки, которые не дают реакции связывания компонента со своими гомологическими антигенами, но вступают в реакцию с другими реагирующими раками.

Пытаясь раскрыть те закономерности, от которых зависят подобные серологические различия отдельных видов раковых опухолей, Hirs zfeld выдвигает следующие возможные предположения: 1) способность опухоли к реакции зависит от органа, из которого происходит опухоль (органоспецифичность); 2) существуют различные антигены, не стоящие в какой-либо связи со свойствами и происхождением отдельных опухолей; 3) раковый антиген характерен только для некоторых опухолей; 4) способность к реакции характеризует определенную стадию анаплазии опухоли, связана, следовательно, с некоторыми моментами ракового перерождения клетки. Из этих предположений первое безусловно имеет много данных за себя. Приведенный выше тип сыворотки, полученной Witebsky'm, а также исследования самого Hirs zfeld'a говорят об этом. Его сыворотки, приготовленные главным образом путем иммунизации кроликов раками желудка, преимущественно реагировали с раками желудка и кишек. Так, из 14 исследованных раков желудка отрицательная реакция была только в одном случае, из 8 раков кишек — отрицательная реакция в 2-х случаях, в то время как раки кожи, легких, яичника, легких с этими сывороткам совсем не реагировали. Но органо-специфичность все же не всегда проявляется так ясно, как в этих случаях, дающих основание предполагать существование многих неодинаковых раковых анти-

Таблица № 2. Исход реакции связывания комплемента после обработки его экстрактами из перечисленных в таблице раков и сердца человека и одной из указанных специфических сывороток.

Как видно из части первой приведенной таблицы, оба вида экстрактов обладают почти что одинаковой степенью специфичности в отношении противораковой сыворотки, которая содержит только раковые антитела (возможное наличие В-антител здесь не играет роли). Резкая разница выявляется при реакции с групповой сывороткой А. Чтобы сделать таблицу более понятной, расшифруем ее следующим образом:

Вид экстракта	Антигенная структура экстрактов	Вид антител сывороток		Исход реакции
А. Алкогольн. экстракт раков гр. А	Раков. антиген + груп. ант. А.	Сыв. I. Раков. амбоцептор	Компл.	++++
В. Алког.-петроль-эфирн. экстракты тех же раков Экстр. А.	Только раков. антиген	То же	Компл.	++++
Экстр. В.	Рак антиген + гр. ант. А.	Сыв. II. груп. амбоцептор А.	Компл.	++++
	Только рак. антиг.	То же	Компл.	_____

Следовательно, в общем алкогольном экстракте имелась смесь ракового и группового А антигенов, в то время как в алкогольно-петролейно-эфирной фракции скопился только раковый антиген. Экстракт из сердца, равно как и упомянутая выше ацетоновая фракция раковых липоидов содержали только неспецифические в серологическом отношении липоидные фракции. Растворимые в петролейном эфире и алкоголе фракция липоидов соответствуют фосфатидам, что еще раз говорит о том, что здесь имеются специфически действующие гаптены, так как последние согласно Sachs'a всегда связаны с этой частью липоидов.

Подведем некоторые итоги только что рассмотренному материалу.

Мы видим, таким образом, что последние исследования по иммунобиологии рака в противоположность прежним попыткам увенчались определенным успехом. Поставленная задача отыскать специфические опухолевые антигены в отношении рака может считаться разрешенной положительно. Несмотря на некоторые различия, результаты исследований Witebsky, Hirszfelda и сотрудников и Lehman-Faciua безусловно дают общий и согласный ответ в том направлении, что в раковых опухолях имеются специфические в серологическом отношении составные части. По своей природе последние являются липоидными и термостабильны, очевидно, едины для большинства раков, хотя в некоторых случаях имеют выраженную органоспецифичность, так что в конечном итоге вопрос о единстве или множественности раковых антигенов остается пока открытым. Для большинства раков, по всей вероятности, характерно присутствие таких антигенов, но диспонибельность последних, а возможно и количественное содержание в отдельных группах опухолей сильно разнятся между собой. Особенное место в этом отношении занимают раки с высокой степенью анаплазии. Они большей частью не реагируют совсем или реагируют очень слабо с соответствующими специфическими сыворотками. Причина этого явления остается невыясненной, как равно остается совсем не разрешенным такой вопрос—имеется ли какая-либо зависимость между степенью анаплазии рака и его способностью вызывать образование специфических антител. Этот вопрос вполне оправдан, так как в настоящее время нам хорошо известно, что у антигенов между способностью вызывать образование антитела и способностью реагировать с ними параллелизма может и не быть. Это относится особенно к гаптенам, каковыми по существу являются специфические раковые антигены.

Обычные белковые антигены, характеризующие большинство органов, напр., в видовом отношении (преципитиногены, агглютининогены), очевидно, не характерны для раков, так как у последних даже видовая серологическая характеристика связана чаще с липоидными антителами, чем с белковыми (Witebsky). Но всеми этими фактами вопрос о белковых специфических антигенах в раках все же еще не снимается. Дело в том, что после исследований Nestoen'a и Schuiffofa стало известно, что и глобулиновые фракции органных белков имеют вы-

раженную серологическую специфичность. Так, тиреоглобулин, глобулины поджелудочной железы, надпочечников и других органов имеют яркий органо-специфический отпечаток. Глобулиновые антигены термостабильны. Изучая этот вопрос в отношении раковых опухолей Witebsky и Капо могли показать существование специфических глобулиновых фракций в раках. Антигены глобулиновых сывороток реагируют преимущественно с гомологическими антигенами. По сравнению с глобулиновыми фракциями органов (напр., печени) раковые глобулины относительно легко и в большом количестве могут быть получены из опухолей и при иммунизации скорее ведут к выработке специфических сывороток.

Все эти исследования, безусловно, еще слишком немногочисленны, чтобы можно было вывести определенное заключение о каких-либо закономерностях, управляющих возникновением и развитием серологической дифференцировки раковых клеток. Но одну закономерность, общую для всех раковых опухолей, здесь все же определенно можно подметить, а именно: в серологической специфической характеристике рака важное место принадлежит прежде всего липоидным антигенам. В этом отношении раковые опухоли могут быть сравнены до некоторой степени с такими органами, как хрусталик и мозг, для которых тоже характерна выраженная органная специфичность, связанная с липоидами. Второй специфической в серологическом отношении частью раковых клеток являются определенные фракции глобулинов.

Образование этих новых специфических веществ, нужно думать, происходит в процессе ракового перерождения клеток и характеризует собою глубокую перестройку всего биологического существа опухолевой клетки. Мы совершенно не знаем еще, какую роль в жизни опухолевых клеток играют эти субстанции. Но одно несомненно, что их существование есть одно из проявлений *биохимической анаплазии* раковых клеток, лежащей в основе *принципиальных* отличий последних от всех других клеток тела.

* * *

И наконец, последний вопрос, который встал перед исследователями после открытия специфических раковых липоидных антигенов—имеет ли место выработка специфических раковых антигенов в организме ракового больного. Вопрос этот не нов, уже и прежние исследователи (Dungern, Pfeiffer и Finstereг и др.) ставили перед собой задачу отыскания специфических раковых антигенов в крови больных, но положительных результатов не имели. Решение этого вопроса важно не только с теоретической точки зрения, но прежде всего с практической. Так, с ним, напр., связана одна из возможностей ранней диагностики рака. Но открытие специфических антигенов в крови больных раком не так просто, если иметь в виду, что раковые антигены в организме могут и не проявлять своей функции. И даже в случае иммунизирующего действия раковых клеток, образующихся в собственном организме антигена могут связываться раковой опухолью и в крови в свободном виде или совсем не находиться или скапливаться там только в случае избыточного их образования.

Но несмотря на эти и некоторые другие неблагоприятные моменты Hirszfelf и Halber предприняли исследования в этом направлении. В качестве метода они использовали реакцию связывания компонента системой: алкогольный экстракт из опухолей + инактивированная сыворотка больных раком. Не все алкогольные раковые экстракты оказались подходящими для этой цели. Hirszfelf и Halber выбрали для первых своих опытов два экстракта, которые реагировали наилучшим образом с вышеописанными специфическими противораковыми сыворотками кроликов. Это был экстракт из одного рака желудка с метастазами в печень и экстракт из рака печени. Эти экстракты, кроме того, сильно холестеринизировались, так что в конечном итоге для реакции употреблялись антигены подобные антигену Бордэ-Руленса при реакции Вассермана. Чувствительность раковых антигенов после холестеринизации увеличивалась в 10--100 раз.

В одной из работ Flocksztrumpf и Kolodziejski, соратники Hirszfelf'a и Halber, сообщили, напр., о 475 случаях рака и 2406 случаях контрольных исследований. При суммарном подсчете положительная реакция связывания компонента при раке наблюдалась в 60—80%. Но такой подсчет не дает еще правильного представления о реакции. Дело в том, что в зависимости от происхождения рака и течения болезни исход реакции может быть очень различен. В то время как при раках внутренних органов (желудка, печени, матки,

легких) сыворотка больных дает в 50—60% положительную реакцию, при раках наружных органов (кожи, лица, половых органов, а также пищевода) в подавляющем большинстве случаев реакция отрицательна. Исход реакции зависит и от стадии течения болезни. Сыворотки больных с ранними формами рака, как правило, реакции не давали, лишь в далеко зашедших случаях (раки с метастазами и сильным распадом) имела место положительная реакция. Таким образом, выше приведенный высокий положительный процент исхода реакции имеет значение только для раков внутренних органов, да и то в далеко зашедших случаях. Для ранней диагностики рака эта реакция, следовательно, не подходит. Алкогольные экстракты из нормальных органов, подвергнутые холестеринизации, как правило, но не без исключения, положительной реакции с сыворотками раковых больных не давали.

Получив такие результаты, Hirszfeld и Halber вначале склонны были рассматривать эту реакцию как показатель наличия в сыворотке раковых больных специфических липоидных антигенов. Другими словами, по их представлению в этой реакции участвуют специфический антиген и специфическое антитело, следовательно, иммунобиологически реакция, казалось, имеет специфический характер. Но уже первые же контрольные исследования показали, что специфичность участвующих в реакции составных частей в значительной мере относительна. Прежде всего было обнаружено, что употреблявшиеся холестеринизированные раковые антигены дают в 60—80% случаев положительную реакцию с сыворотками больных сифилисом (с положительной реакцией Вассермана), Кроме того, они дают положительную реакцию с 60% всех сывороток беременных. В 5—7% эти антигены дают положительную реакцию с сыворотками больных с различными другими заболеваниями (особенно часто при гонорее, сыпном тифе и базедовой болезни). Да и сами сыворотки раковых больных оказались способными реагировать не только с раковыми антигенами. В далеко зашедших случаях рака они часто дают положительную реакцию Вассермана при заведомом отсутствии сифилитической инфекции.

Все эти факты сильно затруднили толкование реакции Hirszfeld'a и Halber как специфической реакции на рак. Но несмотря на это, сами авторы в своей первой работе рассматривали свою реакцию как специфическую. Чувствительность раковых антигенов в отношении Вассерман-положительных сывороток они объясняли наличием в них органических липоидных фракций, обычно имеющих в липоидных антигенах типа Бордэ-Руленса. Поскольку раковая ткань в силу своего происхождения родственна нормальным тканям, постольку нельзя отрицать наличия в ней „нормальных“ липоидов. Способность раковых антигенов давать положительную реакцию с сыворотками беременных Hirszfeld и Halber объясняют существованием в таких сыворотках антител, образующихся в течение роста плода против субстанций, общих для всякой растущей ткани. С этой стороны Hirszfeld и Halber свою реакцию склонны рассматривать как реакцию роста (Wachstumsreaktion). В связи с этим в специальных работах эти авторы Rosenblatt пытались установить серологическое взаимоотношение между эмбриональными тканями и тканями раковых опухолей человека.

Им удалось показать, что экстракты из эмбриональных тканей человека в некоторых случаях способны давать положительную реакцию со специфическими противораковыми сыворотками. Но здесь окончательно не удалось решить, имеет ли место качественное сходство между раковыми и эмбриональными тканями или же некоторое количественное увеличение каких-либо общих для всех органов субстанций. Таким образом, эти исследования не дали возможности раскрыть характер взаимоотношений, выявленных реакцией Hirszfeld'a и Halber в отношении сывороток беременных.

Исследования Hirszfeld'a и Halber привлекли большое внимание и были повторены многими другими учеными. Sievers на своем материале получил положительную реакцию в 41.2% у раковых больных и в 17% при других заболеваниях. Eisler и Jakobson положительную реакцию с сывороткой раковых больных имели в 50% случаев и при других заболеваниях в 35%. Высокий процент положительных реакций с нераковыми сыворотками у этих исследователей объясняется тем, что они выбирали такие заболевания как туберкулез и др., при которых сыворотка легко дает всякого рода неспецифические серологические реакции. Таким образом, уже этот последний факт ставит специфичность реакции Hirszfeld и Halber'a следовательно и выводы, которые они на основании

ее сделали, под большое сомнение. Но более того, Eisler, Jakobsohn показали, что применяя в качестве антигена чистый холестерин, можно получить положительную реакцию связывания комплемента с сыворотками раковых больных в таком же проценте случаев, как и с алкогольными раковыми экстрактами. На основании этого они отрицают присутствие в крови раковых больных каких либо специфических протителов, а сущность реакции видят в физико-химическом воздействии растворов холестерина на сделавшиеся неустойчивыми сывороточные глобулины. Другие исследователи (Tinozze, Munter, Gutfeld, Lehmann-Faciус, Marzynski и Silberstrom), изучавшие эту реакцию, имели довольно неодинаковые результаты, но в конечном итоге их выводы согласуются с результатами Eislera и Jakobsohna. Даже Flocksztumpf и Kolodziejcki, сотрудники Hirszfeld и Halber, на основании оценки своего материала с клинческой точки зрения, относят эту реакцию в группу неспецифических реакций с неустойчивыми сывороточными глобулинами. Такую же позицию в отношении этой реакции склонен занять и Sachs. Сами Hirszfeld и Halber в одной из своих последних работ (1933 г.), хотя еще и не полностью, но, можно считать, в значительной мере сдали свои первоначальные позиции. Они полагают, что с точки зрения серологического анализа нельзя еще нацело отрицать специфичность открытой ими реакции. Таким образом, вопрос этот остается открытым, но, пожалуй, одно несомненно, что в клинческом обиходе эта реакция практического значения ее может иметь.

Кроме только что рассмотренных исследований, в наше время нет других работ по отысканию специфических антител в крови раковых больных с помощью иммунобиологических реакций. Мы не можем здесь останавливаться на других работах, имеющих эту же цель, но идущих к ней несколькими другими путями (Tuchs, Lehmann-Faciус). Таким образом, вопрос о выработке специфических антител к раку в организме больных остается открытым.

Из других практически важных следствий открытия специфических серологических свойств у раковых опухолей укажем еще на обоснованность постановки теперь проблем активной специфической серотерапии и вакцинации рака. В отношении первой проблемы имеются лишь предположительные высказывания у Hirszfeld и Sachs'a, но каких-либо положительных исследований в этом направлении пока не обнаружено. Как попытку вакционотерапии рака можно рассматривать исследования Auler'a и Pelzara и Rondoni. Первые, работавшие мышцей с первичным раком смесями липоидов и белков, получали более быстрое разрушение опухолей по сравнению с неспецифическими воздействиями типа терапии раздражения. Но разница была более количественного порядка, чем качественного. Rondoni у кроликов с детярным раком мышцей видел в период предракового состояния благоприятное действие от обработки животных смесями липоидов со свиной сывороткой. Но и его данные еще недостаточно обоснованы в виду небольшого количества опытов, сопровождавшихся к тому же гибелью значительного количества животных от приводящихся причин.

Таким образом, проблемы серодиагностики, серотерапии и вакцинации рака, получив в последних исследованиях о специфических раковых липоидных антигенах новое обоснование, опять поставлены в повестку дня современных исследований по раку. Но наши знания по иммунобиологии опухолей еще слишком незначительны и отрывочны, поэтому неудивительно, что разработка таких сложных проблем идет сравнительно медленно. Можно ожидать, что дальнейшие углубленные теоретические исследования по иммунобиологии опухолей приведут в конце концов и на этих путях к ценным практическим результатам по борьбе с раком.

Литература (Приводятся только самые главные источники). 1. Woglom-Canc. Rev. (1929); 2. Caspari, Hnb. d. Pathog. Mikroorg., 1, 2 (1928); 3. Нейман, отд. оттиск (1933); 4. Kraus, K. Zbl. Bacter., 54, Beilage (1912); 5. Dungen, Weichardis Jahresbericht 8 (1912); 6. Id., Zbl. Bacter., 54, Beilage (1912); 7. Graetz, Erg. d. Hyg. 6 (1924); 8. Sachs, Strahlenther. 15; 795 (1923); 9. Id., Fragend Krebsforschung, Berlin (1931); 10. Doerr u. Pick, Z. Immunitätsfsg., 19, 257 (1913); 11. Morgenroth, цит. по Davidsohn'y Arch. of. Path. 4, 87 (192); 12. Lehmann Faciус, Z. Immunitätsfsg., 56, 464 (1928); 13. Id u. Toda, ibid., 67, 5/6, 3/5 (1930); 14. Lehmann Faciус, Kl. Wschr. 1, 21 и 52, 2431 (1930); 15. Id., Frankf. Z. f. Pathol. 41, 521 (1931); 16. Id., Kl. Wschr., 18 (1932); 17. Witebsky, Z. Immunitätsfsg., 62, 35 (1929); 18. Id., Kl. Wschr. 2 (1930); 19. Hirszfeld и его сотрудники, Z. Immunitätsfsg., 64, 1/2 (1929).