

## К вопросу о патогенезе профессионального рака.

Проф. В. А. Левицкий (Москва).

Хотя количество регистрируемых профессиональных раков и не особенно велико, тем не менее проблема профессионального рака является одной из наиболее актуальных в профпатологии.

В Англии с 1920 по 1928 год было зарегистрировано 510 случаев раковых заболеваний на следующих производствах: 1) производство патентованного топлива (пек), 2) перегонка смолы (деготь, смола), 3) газовые заводы (деготь и смола), 4) прочие (деготь, смола, креозот, антрацен).

Но заболевания профессиональным раком не исчерпываются только теми профессиями, которые имеют соприкосновение со смолой и ее дериватами: та же английская статистика за тот же период времени зарегистрировала 553 случая раковых заболеваний на производствах, связанных с минеральными маслами, именно: 1) производство сланцевого масла, 2) прядение на жюлях (минеральное масло), 3) прочие (минеральное масло).

Английская статистика, однако, далеко не охватила всего промышленного поля раковых заболеваний. В мировой статистике мы встречаем помимо производств, связанных со смолой, но не охваченных английской статистикой (асфальтовое, толевое и др.), производства, связанные с анилином (рак мочевого пузыря), и ряд производств, связанных с воздействием излучения радия (горные разработки радиоактивных руд), а также ряд профессий, связанных с воздействием рентгеновских лучей.

Суммируя все статистические данные по профессиональным заболеваниям раком, мы можем их грубо разбить на следующие четыре группы:

1. Профессиональные заболевания раком, связанные со смолой и ее дериватами<sup>1)</sup>.

Сюда же можно отнести раковые заболевания *трубочистов*, так как *сажа*, являющаяся в данном случае карциногенным фактором, представляет собой продукт перегонки каменного угля или продукт перегонки дерева.

2. Заболевания профессиональным раком, связанные с минеральными маслами.

3. Заболевания профессиональным раком анилинищиков.

4. Заболевания профессиональным раком рабочих, подвергающихся воздействию различного вида *лучистой энергии*.

Сюда относятся раковые заболевания рабочих горных разработок *радиоактивных руд* (Ивахимсталь, Шнееберг) и раковые заболевания работников радиологических и рентгеновских лабораторий.

<sup>1)</sup> Дериваты смолы представляют собой продукты сухой перегонки каменноугольной смолы. При такой перегонке фракции получаются в следующем порядке:

1) *легкое масло* (163—170°) (бензолные углеводороды, нафталин, фенол, пиридиновые основания);

2) *среднее масло* (170—230°) (нафталин, фенолы, пиридиновые основания, хинолин);

3) *тяжелое масло* (230—270°) (флюарен, антрацен, фенантрен, карбозол);

4) *антраценовое масло* (280—380°) (все высоко кипящие части смолы);

5) *пек* (остаточный продукт перегонки смолы).

Начнем с первой группы, наиболее обширной и имеющей исключительно большое значение.

Карциногенность смолы настолько общепризнана, что она с давних пор (с 1913 года) является единственным верным материалом для получения экспериментального рака на животных (смола каменноугольная, древесная, табачная, синтетическая, диализированная, электролизированная и т. д.).

Экспериментальных работ по искусственному раку проведено чрезвычайно много: библиографический обзор Уоглума (Woglom), охватывающий период времени с 1913 по 1926 год, содержит 290 опубликованных работ. Обзор *Американского ракового журнала* (The American Journal of Cancer) за период времени с 1927 по 1931 год дает рефераты по 391 экспериментальной работе. Если принять во внимание, что сюда не вошли еще 109 работ, опубликованных за этот же период времени, то в общем число работ по экспериментальному раку с применением смол в качестве карциногенного агента с 1913 по 1931 год составляет 790 названий.

О работах более позднего периода мы будем подробно говорить ниже, а из работ, опубликованных до 1931 года, здесь упомянем лишь о тех из них, содержание которых в большей или меньшей степени увязывается с открытиями, сделанными в позднейшее время.

По вопросу о характере карциногенных факторов заслуживают упоминания следующие наблюдения:

Влох и Уидмер (Bloch и Widmer) установили на основании многочисленных экспериментов, что карциногенный фактор в смоле обладает следующими свойствами: 1) имеет высокую температуру кипения, 2) не является ни кислотой, ни щелочью, 3) свободен от азота, 4) стойкий, так как не разрушается повторной перегонкой при высоких температурах, 5) свободен от мышьяка и серы.

Самая активная фракция та, которая перегоняется между 500—600° Ц. Совершенно неактивной оказалась та фракция, которая перегоняется ниже 48° Ц. Из этого авторы сделали заключение, что карциногенный фактор, по всей вероятности, распределен между несколькими веществами химически гомологичными циклическим углеводородам высокого молекулярного веса.

Химик Клар (Clar) установил исключительно сильную карциногенность *дибензолантрацена*. Бароус, Хигер и Кеннеуей (Barrows, Hieger и Kennaway) подтвердили наблюдения Клара. Действуя *дибензолантраценом*, они получили развитие саркомоподобных опухолей у животных.

В литературе до 1931 года имеется свыше 20-ти работ, в которых свет трактуется, как карциногенный фактор.

Йорстад и Лэнк (Jorstad и Lane) на основании многочисленных экспериментов пришли к заключению, что *смола, минеральные и растительные масла и рентгеновские лучи*, если их применять в течение долгого времени, вызывают однородные гистологические изменения в тканях.

Герин (Guerin) указывает на холестерин и ланолин как на вещества, способствующие развитию рака.

По вопросу о взаимодействии *между нервно-эндокринной системой и развитием раковых опухолей* заслуживают упоминания следующие наблюдения:

Эйгер и Чарнецкий (Eiger и Czarneski) в 1931 году поставили серию весьма сложных опытов (двусторонняя перерезка симпатикуса и пневмогастрикуса и резекция спланхникуса на 176 кроликах, смазывавшихся смолой 2—3 раза в неделю) и пришли к выводу, что перерезка симпатического нерва стимулирует развитие опухоли, а неповрежденные нервы задерживают его.

Марюлаз (Marullaz) на основании своих наблюдений полагает, что при продолжительном смазывании смолой нервные волокна дегенерируются, ткани лишаются контроля нервов и наступает „клеточная анархия“ (злокачественность).

Бабес (Babés) нашел, что у кроликов, у которых развивались опухоли от смолы, *щитовидная железа* была меньших размеров и почти не содержала коллоидного вещества. Тем же автором при тех же условиях наблюдалось исчезновение эозинофильных элементов в *гипофизе* и увеличение *яичников*.

Мы ограничиваемся перечисленными наблюдениями (по выше изложенным мотивам) из работ, опубликованных до 1931 года, и переходим к новейшим работам. Позднейшие работы по изучению карциногенных веществ каменноугольной смолы так тесно переплелись с работами по изучению химической структуры женского гормона *фолликулина*, что для полной ясности в понимании этих работ необходимо предпослать их изложению краткую историю исканий химической структуры этого гормона. Эта история имеет ряд этапов, которые шли в такой последовательности: 1) установление *теста* для фолликулина, 2) получение гормона в *кристаллическом* виде, 3) установление *химической структуры* фолликулина и родственности ее с химической структурой *холестерина*, 4) получение синтетическим путем фолликулина из *смолы*.

### 1. Установление биологического теста для фолликулина.

Такой тест был разработан Алленом и Дойзи. Под влиянием фолликулина у кастрированной мыши или крысы происходит течка, причем изменяется характер слизистых выделений из вагины, именно: выделения становятся комкообразными. То количество гормона, которое оказывается недостаточным, чтобы вызвать у кастрированной мыши или крысы изменение вагинального мазка, называется *мышьиной или крысиной единицей* (M. E., K. E.).

Вторым тестом для биологического действия фолликулина является превращение *оперения* каплуна в куриное.

2. *Получение кристаллического гормона*. Кристаллический гормон, выделяемый фолликулами яичников, впервые был получен еще в 1930 году Дойзи и Бутенандтом. Позднее такой же фолликулин получен был в кристаллическом виде рядом исследователей: Лякером (Laker), Жираром (Girard), Швенком (Schwenk), Марриеном (Marrigan), Коллином (Colline) из мочи беременных. Цондек (Zondek) установил, что наиболее богатым материалом для фолликулина является моча беременных кобыл: она содержит до миллиона M. E. на литр.

3. Установление *структурной формулы* фолликулина. Структурная формула для фолликулина, впервые предложенная Бутенандтом, является в настоящее время общепризнанной и представляет собой полициклическое строение из 3-х шестичленных и одного пятичленного кольца с карбонильной группой вверху и карбоксильной внизу. В одном из шестичленных колец имеется три двойных связи.

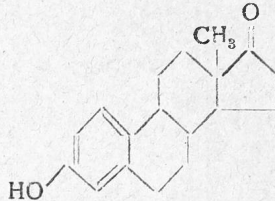


Рис. 1. Структурная формула  $\alpha$ -фолликулина.

Ближайшее, однако, изучение химической структуры фолликулинов, открытых Лякером, Жераром, Швенком, Коллином, Марриеном и другими авторами, выяснило, что, несмотря на то, что все они производили действие, свойственное фолликулину, отличались между собой хотя и незначительно, своим химическим составом и своими химическими свойствами. Сила их биологического действия значительно варьировала. Речь шла как будто уже не об одном гормоне, а о целом семействе гормонов, качественно одинаково действующих. Крепость этих гормонов колебалась между 8-ю миллионами М. Е. на 1 г (альфафолликулярный гормон) до 75 тысяч М. Е. (гидрат этого гормона). Химически все вещества содержали в молекуле 18 углеродных атомов, но различались водородными атомами (от 20 до 24) и кислородными (от 2 до 3). Формула сильнейшего из них  $C_{18}H_{22}O_2$ , самым слабым является его гидрат —  $C_{18}H_{24}O_3$ .

*Родственность химической структуры фолликулина с химической структурой холестерина.*

В свое время Бутенандт сделал предположение, что фолликулин находится в близком родстве с холестерином и другими стеринами. Это предположение, однако, встретило затруднение в том, что эксперимент убеждал его в ароматическом характере гормона, а стеринам авторитетный химик Виндаус (Windaus) приписывал структуру иного характера. В 1932 году Розенгейм и Кинг (Rosenheim и King) в Англии предложили вариант структуры стеринов в соответствии с результатами рентгенологических исследований Бернала (Bernal).

Вариант структуры, предложенный Розенгеймом и Кингом для *холестерина*, оказался очень близким к предложенной Бутенандтом структуре для фолликулярного гормона. Молекула гормона фолликулина по Бутенандту, как выше было указано, представляет собой *оксикетон*, состоящий из одного бензольного кольца, двух насыщенных шестичленных и одного насыщенного пятичленного с гидроксилом внизу бензольного кольца и карбонилем наверху молекулы.

Вариант структуры холестерина, предложенный Розенгеймом и Кингом, представлял то же самое с той только разницей, что вместо

наиболее окислительной группы наверху молекулы находилась длинная боковая цепь. Последовательный распад боковой цепи давал литохолевую кислоту, дезоксихолевую, холевую и *фолликулин*.

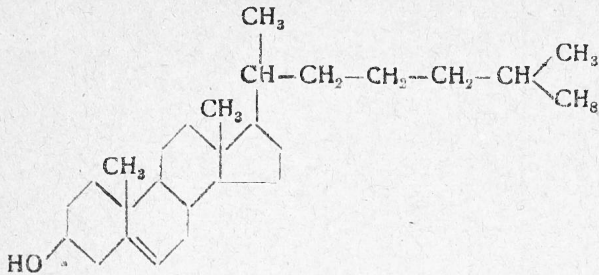


Рис. 2. Структурная формула холестерина.

16 марта 1933 г. в Лондоне состоялась дискуссия в Химическом обществе, на которой председатель Марриен заявлял, что связь *женского гормона со стеринами* можно считать *доказанной* Бутенандтом и формулу, им предложенную, если и не доказанной, то все же вполне правдоподобной. Окончательное доказательство правильности предположения Бутенандта о том, что холестерин может служить источником образования фолликулина, дано было открытием Ружичка (Ruzicka), *хотя оно касалось не женского, а мужского гормона*. В октябре 1934 года Ружичка опубликовал свое открытие, которое заключалось в том, что ему удалось получить мужской гормон — *андростерон* — из холестерина и других стеринах. Испытание искусственного гормона дало следующие результаты: при введении полученного Ружичка гормоны кастрированным крысам у последних получалась регенерация половых желез, семенных пузырьков и простаты.

Мужской гормон — андростерон — имеет химическую структуру очень близкую к химической структуре женского гормона — фолликулина: он отличается от фолликулина только тем, что у него все кольца насыщены и что он имеет не один, а два метила в молекуле. Формула его —  $C_{19}H_{30}O_2$ , формула фолликулина —  $C_{18}H_{22}O_2$ .

Очевидно, если холестерин может явиться источником образования мужского гормона, то нет никаких оснований думать, что он не может явиться источником образования женского гормона.

Этот факт имеет громадную важность с точки зрения биологической. Как известно, холестерин служит материалом для образования витамина Д (антирахитического); если рядом с этим он является источником мужского и женского гормона, то его роль в организме приобретает исключительно важное значение. Вообще роль холестерина еще недостаточно расшифрована, хотя в последнее время он привлекает внимание очень многих исследователей биохимиков. Ремезов в своей монографии „Химия холестерина“ ставит холестерин по его биологической значимости в один ряд с белками и углеводами. Ему приписывается большая роль в регулировании клеточного дыхания, в восстановительных и окислительных процессах, протекающих в организме, в углеводном обмене и т. д.

Какие экзогенные факторы могут стимулировать образование из холестерина фолликулина, конкретно еще неизвестно, но, принимая во внимание

доказанный факт образования витамина из холестерина под влиянием воздействия лучистой энергии (ультрафиолетовых лучей), можно предполагать, что тот же экзогенный фактор может способствовать образованию из холестерина фолликулина.

4. Синтетическое получение из смолы веществ, обладающих биологическими свойствами фолликулина и одновременно проявляющих карциногенность.

На совещании по экспериментальному раку, состоявшемся в Лондоне в 1933 г., были доложены работы Кука и Додса, представляющие исключительный интерес: они вскрыли источник карциногенности смолы и ее дериватов. Непосредственной задачей, которую поставили перед собой эти исследователи, было получение синтетическим путем вещества, обладающего биологическими свойствами фолликулина. Исходным материалом для своих работ они взяли каменноугольную смолу. Из дериватов каменноугольной смолы им удалось выделить и синтезировать ряд веществ, дающих биологическое действие фолликулина разной степени силы. Такими веществами оказались следующие:



Рис. 3. Структурная формула бензопирена.

*Кетотетрагидрофенантрен.* Опыты, проведенные с этим веществом в Эдинбургском генетическом институте, показали, что инъекция его каплунам превращала их оперение в женское.

Из дериватов смолы самым активным оказался *дибензантрацен* с двумя гидроксильными группами и одной бутилловой, и близкий по химическому строению к бензантрацену *бензопирен*. Значительно менее активным оказался *тетрагидрофенантрен*.

Самое замечательное это то, что все вещества, давшие биологическую реакцию фолликулина, оказались обладающими карциногенными свойствами. Таким образом оказалось, что гормональные и карциногенные свойства присущи одним и тем же веществам, химическая структура которых близка, почти идентична, структуре фолликулина.

В дальнейших работах Кук и Додс сосредоточились на дериватах *стеринов* и своими исследованиями установили, что эстрагенной активностью обладают и стерины, среди них и *кальцистероль*, представляющий собой не больше и не меньше, как витамин Д.

Все эти работы дали основание Куку и Додсу выдвинуть следующие положения:

1. Процессы, вызываемые женским половым гормоном, сводятся к пролиферации клеток и к разрастанию тканей в определенных пунктах половой системы, где это необходимо для генеративной функции; процессы, вызываемые карциногенными веществами, сводятся к пролиферации клеток и разрастанию тканей тоже в определенных местах, но вне связи с положительными биологическими функциями и даже во вред им.

2. Синтетические вещества, производящие злокачественные опухоли, имеют в своей молекуле ту же самую *фенантроновую* систему, что и половые гормоны.

3. И те и другие вещества родственны *холестерину*, всегда имеющемуся почти всюду в организме, и могут быть представлены как продукт деградации этого холестерина.

4. Весьма возможно, что реакции деградации холестерина облегчаются такими факторами, как *ультрафиолетовые лучи, радий, рентгеновские лучи*.

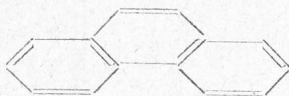


Рис. 4. Фенантрен.

Обширность экспериментального материала, которым располагали авторы приведенных положений, делает их исключительно интересными и важными. Она ставит совершенно по-новому проблему смоляного рака. Карциногенность смолы имеет своим источником вещества, близкие по своему биологическому действию и по химической структуре к фолликулину. Сам фолликулин (это выяснено еще более ранними работами) как по биологическим, так и по химическим свойствам не представляет собой нечто абсолютно стабильное, неизменное: сила его биологического действия варьирует при сохранении единой химической структуры, варьирует и при изменении деталей химической структуры, причем не всегда отступления в ту или другую сторону от химической структуры, свойственной фолликулину, снижает силу его биологического действия. Интересный в этом направлении результат дала попытка Швенка и Гильдебрандта (Schwenk и Hildebrandt) путем восстановления фолликулина превратить его карбонильную группу в алкогольную. Полученный кристаллизат ( $C_{18}H_{24}O_2$ ) при инъекции обладал действием в 30000000 М. Е., т. е. втрое сильнее самого сильного из природных фолликулинов. Одно, однако, остается всегда неизменным в химической структуре всех веществ, обладающих как фолликулинными, так и карциногенными свойствами, это присутствие в химической структуре фенантроновой системы. Интересно, что та же фенантроновая система фигурирует и в некоторых сердечных ядах.

Возможно, что с этим связано не только свойство фолликулина активизировать пролиферацию клеток, но и влияние его на тонус нервной системы. Интересно замечание Кука, что наиболее сильное карциногенное действие, повидимому, имеет не гормон, а продукт более ранних ступеней *деградации холестерина*; он считает, между прочим, что реакции подобного рода, возможно, могут облегчаться такими факторами, как ультрафиолетовые лучи, радий и рентгеновские лучи, что и отмечено в выше цитированных положениях.

Итак, выявляются два источника фолликулиноподобных и вместе с тем карциногенных веществ: холестерин, находящийся в организме, и уголь, находящийся в недрах земли. Чем может быть объяснено такое мало понятное, на первый взгляд, совмещение? На этот вопрос может быть дан достаточно точный ответ.

Что представляет собой *уголь* с биологической точки зрения?

Уголь — это продукт превращения растительных остатков. Мертвые растения разрушаются микробами. В естественных условиях целлюлоза так же, как и белки, разрушается полностью. *Углеводороды, смолы, жирные кислоты и лигнин* накапливаются на месте отложения растительных остатков и являются образователями угля. Черный цвет эти продукты получают при последующем участии актиномицетов и шизомицетов; при этом образуется гумин, трудно поддающийся действию бактерий. Гуминизация предохраняет органические вещества от действия бактерий (Садиков).

Из изложенного ясно вытекают два положения: 1) каменный уголь является биологическим дериватом *растений*, 2) углеводороды, к категории которых относится *фолликулин*, остаются нетронутыми в процессе превращения растительных остатков.

Очевидно, наличие фолликулина в растениях могло бы объяснить присутствие фолликулина в каменноугольной смоле. И это действительно установить удалось. В 1926 году Фельнер (Fellner) впервые обнаружил фолликулярный гормон в муке и рисе; Уокер и Джонни (Walker и Jennу) (1930 г.) нашли фолликулин в ольховых и ивовых сережках; Мух (Musch) (1931 г.) нашел его в цветах бузины, липы и крапивы; Бутенандт (Butenandt) установил, что эстрогенные вещества (тест Дойзи), обнаруживаемые в растениях, идентичны с фолликулярным гормоном не только в биологическом, но и в чисто химическом отношении. Он открыл в пальмовой макухе вещество, которое по свойствам оказалось вполне тождественным с фолликулином альфа, т. е., с самым сильным из известных видов этого гормона.

По мнению многих исследователей, детально изучавших свойства фолликулина, он представляется настолько прочной субстанцией, что сохранение его биологической активности в растительных остатках, пролежавших целые геологические эпохи погребенными под землей, не представляется чем-то невероятным.

Таким образом мало понятная совместимость двух источников фолликулина становится понятной: единым источником фолликулина, очевидно, является холестерин и родственные ему стерины, которые имеют широкое распространение в живой природе и находятся не только в организме животных, но и в тканях растений.

Эти данные дают освещение источника карциногенности для первой из намеченных групп профессиональных раковых заболеваний (производства, связанные со смолой и ее дериватами).

Вторая группа профессиональных раковых заболеваний (производства, связанные с минеральными маслами), повидимому, имеет тот же фактор в качестве карциногенного агента. Ашгейм и Гольвег открыли эстрогенное действие, т. е. действие, свойственное фолликулину, не только в смолах, битумах, буром угле, асфальте, но и в *нефти*. Как известно, главным материалом для получения минерального масла служит нефть. При таких условиях не будет большой натяжкой объединение первых двух групп в единую группу раковых заболеваний, имеющих своим этиологическим моментом действие экзогенного фактора в виде фолликулина и фолликулиноподобных веществ, содержащихся в смоле и ее дериватах. По соображениям, о которых я буду говорить ниже, в эту единую группу



можно включить условно и третью группу (раковые заболевания *анилильщиков*).

Анилин представляет собой простое бензольное кольцо, в котором один водород замещен амидной группой (амидобензол). Как видно из приведенных выше данных, все виды фолликулинов и фолликулиноподобных веществ, проявляющих карциногенную активность, неизменно имеют в своей химической структуре трехкольцевую систему *фенантрена*, и нет основания думать, что анилин в организме может получить полициклическое строение, сколько-нибудь напоминающее строение карциногенных веществ, чтобы воздействием на слизистую оболочку мочевого пузыря вызвать характерное для анилина образование рака мочевого пузыря.

Легче предположить, что в данном случае имеет место действие веществ, *загрязняющих* анилин. На производствах, использующих анилин в промышленных целях (анил-красочное, текстильное пр-во), никогда не фигурирует химически *чистый* анилин; обычным материалом здесь является *анилиновое масло*. Первоисточником анилинового масла служит все та же *каменноугольная смола* (коксобензольное производство). Бензол, из которого вырабатывается анилиновое масло, легко может оказаться загрязненным дериватами каменноугольной смолы, в частности теми фолликулиноподобными веществами, которым свойственно карциногенное действие. Правдоподобность такого предположения подтвердили авторитетный химик-органик проф. А. В. Степанов, с которым я имел беседу по этому вопросу.

Однако, если суть дела заключается в загрязнении анилина карциногенными веществами, то непонятно, почему не наблюдается кожных раков от анилина?

Рак мочевого пузыря считается специфичным для анилина, хотя, нужно сказать, что специфичность эта условная, так как профессиональные раки мочевого пузыря встречаются среди рабочих, имеющих дело с *кострой смолы*: Генри и Кеннеуей (Henry и Kenneway), занимавшиеся изучением рака мочевого пузыря и простаты, на основании большого количества наблюдений, пришли к заключению, что этого рода раки встречаются значительно чаще у работающих со смолой и неком, чем среди остального населения.

Итак, проблема природы карциногенного агента в смоле, над которой в течение многих лет работало так много исследователей, разрешена была блестящими работами Кука и Додса. Интересно, что предшественники их подошли довольно близко к решению вопроса. Выше цитированная характеристика гипотетического карциногенного агента смолы, сделанная Блехом и Уидмером, во всех своих деталях соответствует свойствам фолликулина. Ближе подошел к решению вопроса и Клар, установивший высокую карциногенность дибензолантрацена. Правы были и Иорстед и Лэнк, указавшие на то, что смола, растительные и минеральные масла вызывают однородные гистологические изменения в тканях. Недалек от истины, повидимому, был Герин, указавший, что холестерин способен активировать развитие рака.

Для нас, с точки зрения профессиональной гигиены, важно знать, что раковые заболевания всех трех групп (смола, минеральные масла, анилин) имеют, повидимому, единый болезнетворный источник; этот факт облегчает пути борьбы с ними. Но профессиональные заболевания раком

не ограничиваются только тремя группами, остается нерасшифрованной четвертая группа заболеваний, связанных с воздействием различного рода лучистой энергии.

Если в поисках конкретного этиологического фактора раковых заболеваний, связанных с соприкосновением со смолой, можно было базироваться на большом экспериментальном материале, главным образом, английских и немецких химиков, то здесь, в области раковых заболеваний рабочих, подвергающихся воздействию различного вида лучистой энергии, нет *прямого* экспериментального материала, в силу чего для построения рабочей гипотезы приходится пользоваться косвенными данными, аналогиями и догадками.

Прежде всего, вопрос упирается в самую темную область микрофизики, именно в область механизма воздействия лучистой энергии на интрамолекулярную сферу сложной химической структуры органического вещества. Новейшая физика вскрыла механизм образования лучистой энергии: мы знаем, что источником лучистой энергии являются процессы, протекающие в недрах электронной оболочки атомного ядра, т. е. происходит освобождение энергии при переходе электрона с более отдаленной от ядра орбиты на более близкую. Мы знаем, что сама лучистая энергия представляет собой поток мельчайших корпускул, получивших название квантов, что квант несет с собой различный запас энергии в зависимости от того, насколько глубоко было падение электрона, насколько, следовательно, велик был запас энергии, освободившейся в результате падения его и унесенной квантом в потоке лучистой энергии. Мы знаем, что в атомах поглощающего лучистую энергию тела происходит процесс в обратном порядке: соответствующий электрон переходит с внутренней орбиты на более отдаленную от ядра, причем атом становится „возбужденным“, или электрон совсем вылетает из пределов атомной оболочки, и атом становится „ионом“ (получает заряд).

Но микрофизика не осветила вопроса об интрамолекулярных атомных пертурбациях, которые происходят под влиянием поглощенной молекулой химического вещества лучистой энергии, она не отвечает на вопрос, почему определенная химическая структура поглощает только кванты определенной мощности, волны только определенной длины спектра лучистой энергии? Вопрос еще больше осложняется, если дело идет не о простом химическом веществе *in vitro*, а о биохимическом веществе *in vivo*, интрамолекулярные перегруппировки в которых вызывают особые физиологические реакции. В этом, именно, направлении целый ряд особенностей представляют собой дериваты каменноугольной смолы, заключающие в себе карциногенный агент.

Сотрудниками Института гигиены и патологии труда в Харькове проведена была в последние годы серия работ по изучению заболеваемости рабочих коксобензольного производства. Работа дерматолога Шапиро с рассматриваемой точки зрения представляет особый интерес. В этой работе мы встречаем спектральный анализ отдельных фракций дестилляции кокса, описание специфических кожных реакций от загрязнения кожи пеком и другими дериватами каменноугольной смолы и большой экспериментальный материал по вопросу о карциногенности отдельных фракций перегонки кокса.

Мы фиксируем четыре основных положения, вытекающих из наблюдений Шапиро: 1) все кардиногенные фракции поглощают лучистую энергию, главным образом световой части спектра, 2) все они имеют способность флуоресцировать в темноте, 3) все дериваты смолы обладают фотодинамическим действием на кожу; говоря иными словами, сенсбилизируют кожу по отношению к свету: работа с пеканом на свету вызывает резкое эритематозное раздражение кожи рабочих, настолько значительное, что они теряют работоспособность и, наконец, 4) *карциногенность фракций усиливается от действия света.*

У автора, естественно, возник вопрос, не является ли карциногенность фракций результатом воздействия на них света? Эксперимент, однако, показал, что облучение дериватов смолы отдельно не вызывает изменений в их карциногенности. Что дериваты смолы под влиянием воздействия света подвергаются внутримолекулярным перегруппировкам, видно из того, что антрацен на свету полимеризуется, но эта фотохимическая реакция обратима: диантрацен, образовавшийся под влиянием света, в темноте претерпевает обратное превращение в антрацен. Реакция протекает в таком порядке:  $2C_{14}H_{10} \xrightarrow{\text{свет}} C_{28}H_{20}$  (Чичибабин).

Эксперименты, проведенные без присутствия света, убедили окончательно автора, что *свет только усиливает карциногенность фракций*, но не является необходимым условием развития рака при действии на кожу дериватов каменноугольной смолы.

В этом направлении автор ссылается на эксперименты Лифшица, который получил такие же результаты. Интересно отметить, что антрацен после превращения в диантрацен на свету в темноте флуоресцирует, как бы отдавая обратно ту энергию, которая была затрачена на его полимеризацию. Как же объяснить интересный факт, констатированный Шапиро?

Мы постараемся это сделать, используя выше изложенные материалы. После работ Кука и Додса, а также Ружичка нет сомнения в том, что холестерин может служить материалом для эндогенного образования фолликулина и ему подобных веществ. Если привять во внимание замечание Кука о том, что продукты ранних стадий деградации холестерина уже являются кардиногенными и что в процессе деградации холестерина может принимать активное участие воздействие лучистой энергии; если, далее, привять во внимание уже не предположение, а факт образования из холестерина витамина Д (кальцистеола), дериваты которого по наблюдениям Кука и Додса проявляют эстрагенное действие; если, наконец, учесть единодушное заключение двадцати авторов экспериментальных работ, проведенных до 1931 года, что *свет является фактором развития раковых заболеваний*, то не будет большой натяжкой представить себе механизм кардиногенного действия лучистой энергии в следующем виде: под влиянием воздействия лучистой энергии в молекуле холестерина происходит интрамолекулярная перегруппировка, ведущая к деградации его до структуры фолликулина, таким путем создается *эндогенный карциногенный агент*, который может вызвать образование рака.

По теории Ремезова при воздействии лучистой энергии происходит „таутомерия“ молекулы холестерина (образование кислородного мостика в молекуле обыкновенного холестерина).

К сожалению, прямые эксперименты с доведением деградации холестерина до фолликулина не были проведены достаточно четко. Все исследо-

вания велись в разрезе исканий механизма образования из холестерина витамина. Применялось облучение только ультрафиолетом (отрезком спектра с длинами волн от 250 до 350 миллимикрон), между тем работами Кайлана, Раффо, Ремезова установлено действие помимо ультрафиолета также лучей *радия и рентгена* на кристаллический холестерин.

Если это так, то получает освещение четвертая из намеченных нами групп заболеваний профессиональным раком, именно: группа раковых заболеваний рабочих горных разработок радиоактивных руд и работников рентгеновских лабораторий.

Нужно отметить, что профессиональные заболевания раком требуют очень длительного воздействия карциногенной профессиональной вредности. По мнению Тэйчлендера болезнь редко наступает раньше 5 лет после начала работы.

Суммируя все сказанное выше, мы могли бы значительно упростить систематизацию профессиональных заболеваний раком: в исходной этиологии заболеваний всех четырех групп фигурирует, повидимому, один и тот же карциногенный фактор—фолликулин и фолликулиноподобные вещества с той только разницей, что для первых трех групп этот карциногенный фактор является *экстрагенным*, а для четвертой группы он является *эндогенным*, образующимся под влиянием воздействия лучистой энергии из холестерина.

Если вся изложенная концепция соответствует реальной действительности, то нетрудно ответить на вопрос, почему свет усиливает карциногенность дериватов смолы. Очевидно, потому, что в данном случае к действию *экстрагенного* фактора, заключающегося в дериватах смолы, присоединяется действие *эндогенного* фактора, образующегося из холестерина в организме. Этот процесс акцентуируется фотодинамическим эффектом смолы, сенсibilизирующей кожу, делающей ее более чувствительной к воздействию лучистой энергии солнца. При этих условиях, *проблема профессионального рака* получает законченную расшифровку, и выше цитированное первое положение Кука и Додса можно будет отнести не только к группе раковых заболеваний смолы и ее дериватов, но и к группе раковых заболеваний рабочих, подвергающихся воздействию различного вида лучистой энергии. Напомним это положение: „Процессы, вызываемые женским половым гормоном, сводятся к пролиферации клеток и к разрастанию тканей в определенных местах половой системы, где это необходимо для генеративной функции; процессы, вызываемые карциногенным веществом, сводятся к пролиферации клеток и к разрастанию тканей тоже в определенных местах, но вне связи с *положительными биологическими функциями* и даже во вред им“.

Выражение „вне связи с положительными функциями“ требует конкретизации. Положительные биологические функции регулируются *нервно-гуморальной* системой организма, ведущим звеном которой является *симпатический отдел* вегетативной нервной системы. Этой последней, согласно новейшим данным физиологии, принадлежит главная роль в регулировании всякого вида обмена и основных функций организма, при взаимодействии ее с эндокринной секрецией и специфическими веществами типа тканевых гормонов, образующихся под ее влиянием.

Если имеет реальное основание та концепция о факторах, вызывающих развитие рака, которая изложена в настоящей статье, если „клеточная анархия“ является в результате „нарушения контроля со стороны нервной системы“, как думает М а р ю л а з, то состояние нервной системы, в частности *вегетативной* нервной системы, должно играть большую роль в возникновении и течении раковых заболеваний.

С этой точки зрения могут быть освещены разрозненные экспериментальные и клинические наблюдения, касающиеся влияния нервной системы на развитие раковых заболеваний, как например: выше цитированные наблюдения Эйгера и Чарнецкого с перерезкой симпатического нерва, которые показали, что перерезка симпатического нерва стимулирует развитие опухолей, а неповрежденные нервы задерживают его; наблюдения Бабеса о деградации функции щитовидной железы в связи с развитием раковой опухоли, имеющей в основе, по всей вероятности, депрессию симпатической нервной системы. Сюда же нужно отнести клинические наблюдения Щербака и Розена о благоприятном действии на течение раковых опухолей внутривенных вливаний *кальция*. Как известно, кальций активирует симпатическую систему так же, как калий активирует парасимпатическую систему. Однако клинические вопросы выходят из рамки поставленной нами задачи: она ограничивалась попыткой путем анализа накопившегося за много лет экспериментального материала по раку нащупать конкретного, *исходного врага*, который в виде рака угрожает жизни рабочих в связи с их профессиональной деятельностью. Только хорошо изучив врага можно успешно с ним бороться!

---