

1922.—17) Landois. D. m. W. 1926, № 7.—18) Lauche. Anat. u. Pathol. spron. d. kl. Laborat. Tiere. Her. Iaffe, 1931.—19) Lehmann. Arch. Surg. 1928, Aug.—20) Lehmann a. Moore ibid. 1927, № 14.—21) Lehmann a. Mc. Nattin ibid. 1928, № 17.—22) Roger. Biner et Verne l. d. Pys. et pat. den. 1923, № 3.—23) Он-же. C. rend. Sos. Biol., 1923, 5 mai.—24) Он-же. C. rend. Sos. Biol. 1929, 23 Feb.—25) Sanders a. Hamilton. реф. В. М. ж., 1878 m. 135.—26) Темен. D. Z. f. chir. 1931, Bd. 230.—27) Scriba. D. m. f. chir. 1880. Bd. 12.—28) Schmidt. D. m. ges. ger. Med. 1929, Bd. 13.—29) Tendeloo. Allgem. Pathol. 1909.—30) Virchow. Beil. kl. W. 1886, № 30.—31) Weimann D. m. ges. ger. Med. 1929, Bd. 13.—32) Zwerg. Beitr. z. kl. Chir. 1927, Bd. 14.

Из Патологоанатомических кабинетов Казанского медин-та и Ин-та для усовершенствования врачей им. В. И. Ленина.

## К вопросу о действии красящих веществ на экспериментальные опухоли.

Проф. И. П. Васильева.

В статье: „К вопросу о терапевтическом действии красящих веществ при злокачественных опухолях“ (Уч. запис. Казан. ун-та, 1930 г.) нами сообщены литературные данные, касающиеся попыток лечения опухолей у людей красящими веществами, по преимуществу isaminblau. В последние годы появился ряд новых благоприятных отзывов о действии на опухоли этой краски (Cramer, Walbach, Kreuzwendedich v. d. B. и др.) за немногими исключениями этот метод лечения испробован только клинически, полученные же в эксперименте данные не полны и даже противоречивы.

Поэтому мы попытались выяснить экспериментальным путем следующие вопросы, непосредственно связанные с проблемой лечения опухолей красящими веществами: 1) характер сродства опухолевой ткани к определенным красящим веществам, 2) обладает ли isaminblau по отношению к опухолям терапевтическим действием и 3) степень безвредности для животного организма повторных интравенозных введений названной краски. Для разрешения первой задачи мы пользовались крысами, привитыми саркомой Jensen'a, а также полиморфноклеточковою саркомой, полученною проф. Е. Н. Коганом при инъекциях каменноугольной смолы и, наконец, мышами с Ehrlich'овскою карциномой. Для инъекций служили краски, обычно применяемые для выявления Speicherung ретикулоэндотелиальной системы, а именно: 1% растворы литиевого кармина туранblau, руггхолblau и isaminblau, которые вводились i. p. крысам по 0,3—0,8 к. с., мышам по 0,1—0,2 к. с. Вспрыскивания краски начинались недели через 2—3 после пересадки опухоли, когда последняя достигла уже значительных размеров и следовали с промежутками в 2—5 дней. Животные убивались или умирали в различные сроки. В результате мы имели опухоли различных возрастов с разнообразным количеством введенных красящих веществ.

Количество животных, бывших под опытом, следующее: карминизированных крыс—4, мышей—2; с инъекциями трипановой сини крыс—6, мышей—3; с инъекциями руггхолblau крыс—3, мышей—2 и isaminblau крыс—10, мышей 5. В виду того, что результаты у обоих видов животных при вспыскивании одной и той же краски были аналогичны, в целях сокращения описания соединим их воедино.

При вскрытии животного уже макроскопически можно было обнаружить после повторных инъекций окраску определенных частей опухоли. Так, от кармина наиболее окрашенными в бледнорозовый и розоватокрасный цвет (в зависимости от количества введенной краски) представлялась капсула опухоли и прилежащая к последней рыхлая клетчатка. Ткань самой опухоли была бесцветной и только очаги омертвевшей ее после нескольких инъекций краски приобретали розовый или красноватый цвет. Подобная окраска опухолей наблюдалась и при выпрыскивании животными трипановой, пирроловой и изаминовой сини: капсула опухоли с окружающей клетчаткой были окрашены в голубоватый и синеватый цвет и тем резче, чем больше инъекций получило животное, при чем tripanblau давал более интенсивный синеватый цвет, чем pyrrholblau и isaminblau. Неомертвевшая ткань опухоли или была неокрашена, или при значительных количествах окраски приобрела нежноголубой и светлосиний цвет.

При гистологическом исследовании оказалось, что окраска опухолей зависела главным образом от отложения введенных красок в зернистой форме в гистиоцитах ткани новообразования. При продолжительном повторном выпрыскивании красящих веществ местами можно было обнаружить на неокрашенных замороженных срезах диффузную имbibию клеточных элементов опухоли преимущественно омертвевших, введенною краскою; однако, эта окраска была слабой и, очевидно, существенно не отражалась на заметной макроскопически окраске опухоли.

Наиболее сильное зернистое отложение краски (накопление краски—Speicherung) обнаружено при действии tripanblau, более слабое от пирроловой и изаминовой сини. Обе последние краски давали в общем одинаковый характер (по силе и цвету) отложения краски, почему, согласно некоторым авторам, их приходится считать или идентичными, или очень близкими по химической структуре. Самый слабый Speicherung давал кармин.

Как уже указано, отложение красок в зернистой форме обнаружено в гистиоцитах в тех местах, где и макроскопически была наиболее резко выражена окраска опухолей в цвет вводимой краски, а именно, в капсуле и окружающей ее клетчатке. В паренхиматозных элементах опухоли, свободных от некроза, Speicherung краски не было, за исключением отдельных гистиоцитов стромы. Довольно сильное Speicherung имело место в макрофагах (полибластах) на границе омертвевших очагов, а также в гистиоцитах той грануляционной ткани, которая развилась на месте организации резорбирующихся некротизированных участков опухоли.

Для сравнения интенсивности Speicherung мезенхимальными элементами опухоли и ретикулоэндотелием внутренних органов у каждого животного исследовалась печень. Оказывалось, что имеется полный параллелизм в силе накопления краски р.—э. печени и гистиоцитами опухоли, т. е. отложение краски находилось в прямой зависимости от введенного ее количества.

Избирательное отложение краски в гистиоцитарных элементах опухоли мы имели возможность проверить и по отношению к доброкачественным опухолям: среди нашего вивария была обнаружена взрослая крыса-самка со спонтанною опухолью, величиною со сливу, в правой половине живота. Троекратное впрыскивание 1% раствора tripanblau по 2 к. с. в день. Гистологически опухоль оказалась альвеолярною фиброаденомою. Speicherung краски обнаружен в немногочисленных гистиоцитах капсулы и стромы новообразования; эпителий железистых ходов зернистых отложений краски не содержал. Волокнистая соединительная ткань местами диффузно окрашена в голубоватый цвет. В р.—э. печени сильное отложение краски.

При определении терапевтического действия красящих веществ мы пользовались только isaminblau, который применялся рядом авторов у

людей при лечении опухолей. Из предварительных опытов выяснилось, что крысы, особенно молодые, довольно тяжело переносят повторное введение 1% isaminblau в количестве 5,0 к. с. на кило веса, почему с терапевтической целью мы применяем более слабые растворы ( $1/2$ ,  $1/4$  и  $1/8$ ) этой краски также 5,0 к. с. на кило веса.

В опытах с  $1/2$ % раст. isaminblau было взято 18 взрослых крыс, привитых 2 недели назад саркомой Jensen'a, с ясно развившимися опухолями. Одна половина животных подвергалась лечению, другая была контролем. Первые 6 инъекций краски чрез день, затем чрез 3—10 дней. У 8 леченных крыс опухоли продолжали расти и животные погибли на 58—81 день после трансплантации саркомы по большей части с сильно разросшимися опухолями. Только у одной крысы опухоль, достигнув величины горошины, с 4-й инъекции стала уменьшаться и к 10-й инъекции совершенно рассосалась.

Что касается контролей, то у одного животного хорошо развившаяся опухоль также исчезла к 35 дню после прививки. У остальных крыс опухоли продолжали увеличиваться и достигли пред смертью в среднем тех же размеров, как и у леченных крыс. Смерть на 66—84 день после пересадки опухолей.

У большинства крыс с инъекциями isaminblau под конец их жизни можно было обнаружить при ощупывании опухолей большую мягкость последних или явное разжижение их центральных частей, что зависело, как показывали осмотр разреза опухолей и гистологическое исследование, от более энергичного омертвения и расплавления ткани новообразований. Каких-либо специфических изменений в этой некротизированной ткани, которые наблюдал Нансешапп в опухолях мышей при лечении эозин-селеном, нельзя было отметить.

Аналогичные опыты были произведены с  $1/4$  isaminblau на 9 крысах и с  $1/8$ % — на 6. Контролями были 7 и 4 крысы. Дозировка краски и сроки введения ее, как и в предыдущем опыте. Продолжительность жизни у контролей и у крыс при впрыскивании isaminblau при том и другом разведении краски приблизительно одна и та же. Обратного развития опухолей, равно как бросающегося в глаза отставания их в росте, у леченных крыс по сравнению с контролями не замечено. Также и в этих дозировках краски имели место более резко выраженные некротические явления в опухолях по сравнению с нелечеными крысами.

Наконец, нами было испробовано терапевтическое действие isaminblau на крысах с пересаженной полиморфноклеточковой саркомой проф. Когана. Вводился  $1/4$  раствор в количестве 5 к. с. на кило веса. Лечение подвергались 5 крыс, контролей 4. Инъекции краски начались с 17-го дня после трансплантации с промержутками в 1—4 дня. Результаты те же, что и в предыдущих опытах; только у этих крыс нам не удалось отметить увеличения некрозов в леченных опухолях при впрыскивании краски.

Таким образом на основании этой серии опытов можно заключить, что особой разницы в силе роста опухолей и сроков смерти как у леченных isaminblau животных, так и у контролей нельзя было отметить. Одной крысе с инъекциями  $1/2$ % isaminblau, у которой опухоль рассосалась, можно противопоставить одну крысу контроля, где новообразование также подверглось обратному развитию. Следует указать, что в имевшемся у нас штамме Jensen'овской саркомы в известном % имело место рассасывание ясно развившихся опухолей, Единственная разница, которая обнаружена при действии isaminblau у крыс с Jensen'овской саркомой, сводилась к усилению некротических явлений в опухолях; однако, в штамме проф. Когана этого нельзя было отметить.

Для выявления степени безвредности для животных повторных интравенозных инъекций isaminblau, применявшихся Roosen'ом, Bernhardt и Strauch'ом и др. у людей при лечении опухолей, нами вводился 3 собакам, весом в 5,8 и 10 кгр., в вены нижней конечности  $1/2$ % раст. isaminblau из расчета 2,0 к. с. на кг. веса. Перед впрыскиванием к краске добавлялся глицерин в количестве 1,0 к. с. на 10 к. с. раствора, как это практиковалось у людей вышеупомянутыми авторами для предотвра-

щения тромбо-эмболий. Каждой собаке произведено 6 инъекций. Собаки хорошо переносили введение краски и даже немного прибавились в весе. Через неделю после последней инъекции убиты, при чем в р. э. внутренних органов обнаружен сильно выраженный *Speicherung* краски.

Выводы: 1) Повторные интравенозные инъекции *isaminblau* в количествах, значительно превосходящих те, которые вводились *Roosen*'ом, *Bernhardt* и *Strauch*'ом и др. людям, без особого вреда переносятся собаками. 2) При лечении у крыс саркомы *Jensen*'а и *Когана* различными концентрациями *isaminblau* не обнаружено терапевтического эффекта ни в смысле прекращения роста опухолей, ни удлинения срока жизни у леченных животных; единственно, что можно было отметить у леченных крыс с *Jensen*'овскою саркомою—это более энергичное омертвление опухолевой ткани по сравнению с контролями. 3) Связывать терапевтическое действие *isaminblau* с интенсивностью окраски опухолей (*Roosen*) нет оснований, так как окраска опухоли зависит главным образом от прогрессирующего „накопления“ краски в гистиоцитарных (макрофагальных) элементах опухоли, что отчасти было известно *Goldman*'у и *Kiopo*, в прямой связи с нарастанием количества вводимой краски.

---