

ную величину эффекта с 6-го раза, покрывавшийся метроном вполне восстановился на 10 разу. Т. о., покрытия метронома безусловным раздражителем не ускорили процесса угасания метронома, но торможение, развившееся на угасавшийся и покрывавшийся метроном, было более интенсивным, чем торможение на покрывавшийся шум. Следовательно, внешнее торможение от безусловного раздражения усилило внутреннее от угасания условного раздражителя. Этот факт, по нашему мнению, может являться еще одним подтверждением того, что внутреннее и внешнее торможение есть качественно однородные процессы.

*Литература.* 1) Павлов И. П. акад. Лекции о работе больших полушарий, 1927 г.—2) Фурсиков Д. С. Труды физиолог. лабор. Акад. И. П. Павлова, т. 1, вып. 1-й.—3) Скипин Г. В. Там же, т. III, вып. 1-й.—4) Анохин П. К. Там же, т. III, вып. 2-й.—5) Петровский В. В. Там же, т. III, вып. 3-й.—6) Соловейчик Д. И. Там же, т. II, вып. 2-й.

Кафедры патол. физиологии Днепропетровского мед. института (зав. проф. Ф. Бриккер).

## О влиянии продуктов распада опухолевой ткани на развитие и рост трансплантированных опухолей

Я. Лазарис и Л. Тимофеева.

Занимаясь вопросом экспериментальной терапии опухолей, мы заинтересовались рядом работ Тушнова, Миагава, Белонковского и др., с успехом разрабатывающих в настоящее время интересную проблему специфического воздействия на клетки органов и тканей.

Miagawa выдвинул положение, что продукты распада тканей, вырабатывавшиеся в результате их жизнедеятельности, являются специфическими возбудителями гомологичных тканей. Эти продукты, существуя все время жизни организма, являются, наряду с нервной и гормональной регуляциями, необходимыми для правильного функционирования органов и тканей.

В зависимости от количества этих продуктов получается или повышение жизнедеятельности клеток или же, наоборот, некротические, дегенеративные явления в них. Большим количеством экспериментов с эмульсиями и автолизатами органов Миагава с сотрудниками (Kimura, Wada, Mura, Terada и др.) подтвердил все вышесказанное <sup>1)</sup>.

Миагава и Вада, говоря о специфичности воздействия продуктов распада, указывают, что нельзя, конечно, говорить об абсолютной специфичности в действии на какой-либо орган или ткань, но скорее о преобладающем действии на данный орган.

Проф. Тушнов выдвинул, помимо того, независимо от указанных работ теорию „о натуральных клеточных ядах“, продуктов обмена клеток, которые, постоянно вырабатываясь в результате жизнедеятельности их, служат стимулом к повышению функции и размножению клеток. Эти продукты распада, „интерэкреты“, являясь специфическими регулято-

<sup>1)</sup> Детально мы на литературе не останавливаемся, так как этот вопрос довольно подробно освещен на страницах Казанского медицинского журнала за последние годы.

рами жизненных процессов, в известных концентрациях являются „ядами“ для клеток, угнетая их жизнедеятельность.

В своем влиянии эти продукты жизнедеятельности строго специфичны. Эти продукты действуют только на тот орган, в котором они образуются. По своей химической природе они относятся к продуктам промежуточного распада белков—альбумозам и пептонам. Аминокислоты, по мнению Тушнова, совсем не специфичны. Правда, в этом вопросе у школы Тушнова нет, повидимому, единого мнения: так, Руфимский считает носителем наибольшей специфичности именно аминокислоты.

Под руководством Тушнова и по его методике был выработан целый ряд препаратов из различных органов. Эти препараты получены в результате ферментного переваривания органов до альбумоз и пептонов, носителей наибольшей специфичности. Пользование этими препаратами требует известного искусства. Сотрудники Тушнова (Руфимский, Сырнев, Перекропов и др.) в своих работах доказывают специфичность этих лизатов. К сожалению, эти чрезвычайно интересные опыты, как это совершенно правильно отмечают Сергневский и Забусов, не имеют целесообразно поставленных контролей, которые с абсолютной уверенностью позволили бы сказать, что в данном случае имеется действительно специфическое действие лизатов, а не неспецифическая протеинотерапия.

В этом отношении исключительный интерес приобретают работы Белоновского, Миллера и Эрштейна, в которых имеется много данных, подтверждающих специфическое действие эмульсий и лизатов органов. Путем введения эмульсий и лизатов различных органов (селезенка, печень, кожа, легкие, яички) вместе с коллоидальным железом или коллоидными красками (trypanblau, кармин), авторы установили, что наибольшее отложение красок или железа наблюдается именно в том органе, лизат или эмульсия которого вводится одновременно с этим коллоидным индикатором.

В своих исследованиях мы попытались воздействовать на трансплантированную опухоль лизатами из тех же опухолей. В самом деле, ведь опухоли, несмотря на то, что они происходят из клеток организма, имеют свои специфические особенности в отношении как морфологической структуры, так и химизма. Эта специфичность в известной мере позволяет предполагать, что возможно добиться специфического воздействия на клетку, как это имело место в исследованиях Миагавы, Тушнова и Белоновского. В литературе мы находим такого рода попытки к терапии злокачественных опухолей. Однако попытки эти не носят систематического характера, не имеют правильно поставленных контрольных опытов. Кроме того, исследователями применялись различного рода эмульсии и экстракты, приготовленные самыми разнообразными методами, почему было не ясно, чем именно эти авторы пытаются воздействовать на опухоли.

Так, Ehrhard получил у мышей исчезновение привитых опухолей в 50% случаев при подкожном введении экстрактов опухоли. Fischea, применяя для лечения крысиных сарком автолизаты из этих опухолей, получил успех почти в 50% случаев. Правда, при употреблении автолизата из крысиных эмбрионов, этот автор получил еще лучшие результаты — около 82% выздоровлений.

Клиническое применение опухолевых экстрактов тоже давало в некоторых случаях чрезвычайно интересные результаты. Достаточно вспомнить случаи излече-

ния опухолей у Ровзинга, Лункбейна и др. Однако, большого распространения этот метод лечения не получил, так как, наряду с поразительными случаями излечения, очень много авторов (Петров) не отмечают никакого результата, а иногда даже ухудшение процесса, очевидно, благодаря бурной реакции истощенного организма на вводимый парентерально белок.

Такие разноречивые результаты объясняются в значительной степени разными методами приготовления экстрактов и различными способами их применения. Учитывая все это, мы и решили поставить ряд систематических исследований над влиянием лизатов из опухолей на рост и развитие трансплантированных опухолей у мышей и крыс. Поскольку нет еще единого мнения в отношении того, что именно в лизатах является действующим началом, продукты ли промежуточного распада белка — альбумозы, пептоны или же продукты конечного распада — аминокислоты, мы испробовали действие лизатов, приготовленных различными способами. В одних опытах, путем переваривания пепсином или желудочным соком расщепление доводилось до стадии альбумоз и пептона, в других — мы применяли эти лизаты в смеси с продуктами расщепления, полученными при дальнейшем переваривании пепсинных лизатов трипсином. Методика приготовления лизатов сводилась к ферментному перевариванию опухолей и заключалась в следующем:

Мелко измельченная опухоль смешивалась в колбе с 7 объемами 1% раствора пепсина в 0,5% соляной кислоты. Эта смесь ставилась, после прибавления нескольких капель хлороформа, в термостат на 3 суток при 37°. Все время поддерживалась постоянная концентрация водородных ионов ( $\text{pH}=2.0$ ) и прибавлялся на 2-й день еще пепсин. Затем раствор доводился до почти нейтральной реакции и освобождался кипячением после прибавления насыщенного раствора  $\text{NaCl}$  от остатков непереваренного белка. Этот раствор довольно хорошо сохранявшийся после прибавления хлороформа и содержащий достаточное количество альбумоз и пептонов, в таком виде и применялся. В ряде опытов раствор высушивался в вакууме при 50° С. и применялся порошок из лизата в различных разведениях. В тех случаях, когда мы хотели испытать действие не только продуктов промежуточного распада, но и конечных продуктов распада, часть лизата, после переваривания пепсином, доводилась до щелочной реакции ( $\text{pH}=8.0$ ) и, после прибавления трипсина до 1% всего объема, переваривалась в термостате до исчезновения биуретовой реакции. Остатки трипсина разрушались кипячением. В этой группе опытов применялась смесь из равных объемов пепсинного и трипсинного лизатов.

Лизаты мы применяли, всыпывая их под кожу и интраперитонеально.

Прежде, чем перейти непосредственно к лечению опухолей полученными нами лизатами, мы решили попытаться убедиться в специфичности действия лизатов, как это проделал Никольский, на опыты которого ссылаются в своей работе Белоновский и Эрнштейн. Для этого группе в 6 крыс 18/XII 31 г. была пересажена саркома Jensen'a. Трем крысам было введено 26/XII и 30/XII по 1 см.<sup>3</sup> пепсинного лизата этой же опухоли вместе с 1 куб. см. 1% trypanblau. Трем контрольным крысам было введено по 1 куб. см. 1% trypanblau 1 куб. физиологического раствора. Опухоли сняты 10/1 32 г. Никакой разницы в окраске стромы и капсулы в сторону более интенсивной окраски у животных, получивших лизат и краску, как это отмечает Никольский, мы отметить не могли. В другой группе опытов четверем крысам была пересажена 11/1 32 г. саркома Jensen'a. Двум из них 17/1 и 22/1 было введено 2 куб. см. лизата, состоявшего из смеси равных количеств опухолей, переваренной пепсином и трипсином вместе с 0,5 куб. см. 1% trypanblau. Двум крысам введено по 0,5 к. с. 1% trypanblau вместе с 2 куб. см. физиологического раствора. Опухоль снята 2/II. Разницы в окраске между опытными и контрольными опухолями не отмечается.

Из приведенных выше опытов следует, что применение лизатов из опухолей, содержавших альбумозы, пептоны, аминокислоты вместе с коллоидной краской trypanblau, не способствует большему окраши-

ванию опухолей по сравнению с контрольными, как это отмечает Никольский. Конечно, это еще не дает нам оснований отрицать отсутствие специфического действия лизатов. В дальнейшем мы поставили ряд опытов на крысах и мышах, в которых попытались выяснить действие экстрактов и лизатов из опухолей на рост и развитие опухолей. Сначала рассмотрим опыт на крысах.

*Опыт № 1.* Экстракт из опухоли получен мацерацией мелко измельченной стерильной опухоли (саркома Jensen) в физиологическом растворе в течение 4 суток в термостате при 55° 1/XII 32 г. пересажена саркома 8-ми крысам. Пяти из них 4, 6, 7, 9 и 12 декабря 1931 г. введено под кожу всего 8,5 к. с. экстракта каждой. Три крысы служили контролем. Никакой разницы в росте и развитии опухолей между опытными и контрольными не отмечается. Крысы, получившие экстракт из опухолей, погибли на 33-38 день, а контрольные на 31-35 день после пересадки.

*Опыт № 2.* Лизат получен перевариванием пепсином опухолей. Опухоли пересажены 12 крысам 18/XII 31 г. Девять из них получили на 8, 11, 14, 18 и 22 день после прививки всего 25 куб. см. лизата каждая. Опухоли в росте и величине не отличаются от контрольных. Все погибли на 33-40 день после пересадки опухолей.

*Опыт № 3.* Лизат получен перевариванием до альбумоз и пептонов, высушен в вакууме при 50°С. Опухоли пересажены 3/II 32 г. пяти крысам. Инъекции лизата были произведены 13/II 1 кб. см. 1%, 15/II—1 кб. см. 1%, 17/II—1 кб. см. 2%, 19/II—2 кб. см. 4%, 20 и 27 по 2 кб. см. 8%. Крысы погибли на 40—42 день после пересадки. Заметной разницы в росте и развитии по сравнению с контрольными не отмечено. Явления некротизации опухолей у опытных начались на 4—5 дней позже, чем у контрольных.

*Опыт № 4.* Лизат получен перевариванием до альбумоз и пептонов. Опухоли пересажены 6 крысам 28/II 32 г.

Три крысы получили 3, 5, 8, 9 марта—14 кб. см. лизата. Отмечается более бурный рост опухолей у получивших лизат крыс по сравнению с контрольными. У одной из опытных крыс при вскрытии опухоли, достигшей величины куриного яйца, не обнаружено, как это обычно отмечается, явлений распада в центре (макроскопически). Микроскоп препаратов по техническим причинам изготовить было нельзя. Все животные контрольные и опытные погибли на 35—40 день.

*Опыт № 5.* В этой группе опытов применялась смесь из равных количеств лизата, приготовленного перевариванием пепсином и лизата, приготовленного перевариванием трипсином после пепсина. В опыте было 34 крысы, которые можно разбить на 4 группы: Группа I—десяти крысам до пересадки с 21/V по 4/VI профилактически впрыскивалась через день под кожу смесь из равных количеств пепсинного и трипсинного лизата по 1 кб. см. 8/IV пересажена крысиная саркома Jensen; инъекции лизата (по 2 кб. см.) продолжались и дальше до 10/VII. Группа II. Восемь крыс до пересадки с 21/V по 4/VI профилактически получали лизат интраперитонеально в таких же дозах и с теми же интервалами, как и в предыдущей серии. 8/IV им также пересажены опухоли. Инъекции лизата продолжались до 10/VII. Группа III. Восемь крыс с момента пересадки получали интраперитонеально тот же лизат и в тех же дозировках, как и предыдущие группы. Группа IV (контрольная). Восемь крысам 8/IV были пересажены опухоли. Животные не подвергались никаким воздействиям и служили для контроля.

И в этих группах как и в предыдущих, мы не могли констатировать заметного влияния лизатов из опухолей, содержащих конечные и промежуточные продукты белка на рост и развитие саркомы у крыс. У всех животных вырастали опухоли такие же, как и у контрольных. Все животные погибли на 37—43 день после пересадки. Не помогло также и впрыскивание лизата интраперитонеально. Единственное, что мы могли констатировать, это несколько быстрый рост опухолей у крыс первой и второй группы приблизительно до 14 дня после пересадки. Однако, затем опухоли контрольных животных и опытных выравнились и в дальнейшем достигли в общем одинаковых размеров (критерием служило измерение двух перпендикулярных диаметров опухолей).

Если мы теперь попытаемся суммировать опыты, направленные на выяснение влияния лизатов из крысиной саркомы на рост и развитие

этой опухоли при систематическом подкожном и интраперитонеальном введении лизата крысам, то приходится констатировать, что инъекция лизатов не оказывает почти никакого влияния на рост и развитие опухолей. Ни в одном опыте не удалось констатировать рассасывания опухолей, заметного отставания в росте, большей долговечности животных и пр. Обращает на себя внимание опыт № 4, в котором у одного из животных в опухоли, достигшей очень больших размеров, не было обнаружено явлений распада в центре, чего мы никогда в случаях саркомы Jensen'a не наблюдали. Кроме того, в последней группе можно было констатировать ускорение роста у опытных животных в первые 15 дней после пересадки, по сравнению с контрольными. Насколько такого рода факты носят систематический характер, покажут дальнейшие исследования. Все результаты в общем одинаковы, как при применении продуктов распада при переваривании пепсином, так и при последующем переваривании трипсином.

Одновременно был поставлен ряд исследований на мышах, к описанию которых мы и переходим.

Во всех опытах применялась доза в 0,2 кб. см. лизата, так как было установлено, что 1 к. с., впрыснутый под кожу или интраперитонеально, приводит к смерти животного в течение ближайших часов после инъекции.

*Опыт № 1* (мышинная карцинома Эрлиха). Опухоли пересажены пяти мышам 29/II 32 г. Лизат получен перевариванием пепсином. 3, 5, 8, 9 13/III впрыснuto по 0,2 кб. см. каждой мышы. Опухоли сначала несколько опередили в росте контрольные, затем сравнялись с ними. Животные погибли на 4—7 дней позже контрольных.

*Опыт № 2.* Лизат приготовлен перевариванием до стадии альбумоз и пептонов. Всего в опыте было 16 мышей. Их следует разбить на 3 группы.

I группа—7 мышей этой группы получали с 24/III по 7/IV через день 0,2 кб. см. лизата, 8/IV пересажена всем мышинная карцинома Эрлиха. Лизат животные продолжали получать до 7/V один раз в три дня.

II группа—4 мыши получали по 0,2 лизата один раз в три дня с момента пересадки, начиная с 8/IV до 7/V.

III группа—6 мышей: 8/IV пересажена мышинная карцинома Эрлиха. Животные не подвергались никаким воздействиям—контрольные.

У мышей, получавших лизат до и после пересадки, можно было констатировать некоторое ускорение в росте по сравнению с контрольными животными и животными, получавшими лизат после пересадки. Однако подобное усиление роста было сравнительно небольшим.

*Опыт № 3.* В этой группе, насчитывавшей 28 животных, применялся лизат, содержащий межтучные и конечные продукты распада белка опухолей. Эту серию, подобно предыдущей, следует разделять на три группы:

Группа I—10 мышей получали профилактически под кожу с 21/V по 13/VI лизат через день по 0,2 кб. см. каждая, 14/VI им был пересажен мышинный рак Эрлиха и они продолжали получать под кожу лизат до 26/VII один раз в три дня.

Группа II—10 мышей. Эта группа получала профилактические инъекции интраперитонеально по 0,2 кб. см. лизата через день. 14/VI им был пересажен мышинный рак Эрлиха, и они продолжали получать лизат интраперитонеально до 26/VII 32 г. один раз в три дня.

Группа III. Восьми мышам пересажены 14/VI мышинный рак. Эта группа служила контролем к двум предыдущим. В этом опыте можно констатировать отставание в росте I группы, получавшей лизат под кожу до и после пересадки опухолей. Это отставание, не будучи очень большим, все же достаточно отчетливо заметно. Что касается группы II, то она не отличалась от контрольной группы в росте и развитии.

Подводя итоги опытам, проведенным на мышах, нам приходится констатировать, что рост опухолей при подкожном и интраперитонеальном введении лизатов из опу-

холой сравнительно мало изменяется. Отмечается небольшое ускорение в росте и развитии в опытах № 1 и 2 и, наоборот, небольшое замедление в группе 1 опыта № 3. В этих опытах, как и в опытах на крысах, критерием быстроты роста служило измерение двух перпендикулярных диаметров, производившееся раз в 5—6 дней.

Если мы теперь попытаемся суммировать результаты всех проведенных исследований, то приходится констатировать, что продукты промежуточного и конечного распада опухолей в общем довольно мало влияют на рост опухолей. Чем можно объяснить этот, казалось бы, парадоксальный факт, так как исследования М и а г а в а, Т у ш н о в а и др. как будто дают все предпосылки предполагать наличие влияния лизатов?

Можно было бы допустить, что незначительный эффект действия лизатов возможен благодаря недостаточному количеству активно действующих продуктов при их введении. Однако, это возражение не является серьезным, так как благодаря длительному перевариванию опухолевой ткани получались в каждом случае достаточно концентрированные растворы продуктов расщепления белков. Что касается дозировки и метода введения, то мы вводили, как это видно из протоколов опытов, достаточно большие количества лизатов и под кожу и интраперитонеально. Возможно, что эффект воздействия не является таким, чтобы он мог дать большие изменения в росте и развитии, а отражается в известной мере на морфологическом строении опухолей. Такое предположение тем более вероятно, что на разрезах опухолей у животных, получавших лизаты, мы очень часто могли наблюдать, что соотношения между живой тканью и зоной некроза значительно отличаются от опухолей контрольных. В одном случае мы даже имели возможность наблюдать в случае крысиной саркомы величиной с куриное яйцо отсутствие явлений распада в центре (макроскопически). Понятно, что исчерпывающий ответ здесь сможет дать детальное патогистологическое исследование. Учитывая все изложенные выше соображения, мы думаем, что отрицательные результаты наших опытов еще не дают достаточно оснований к тому, чтобы сделать категорические выводы об отсутствии этого специфического действия.

**Выводы:** Продукты расщепления белка опухолей, полученные путем ферментного переваривания до альбумоз пептонов и аминокислот, при введении под кожу и интраперитонеально, не оказывают заметного влияния на рост и развитие трансплантированных опухолей.

**Литература.** 1. Т у ш н о в. Казанск. мед. журн., № 1. 1927, № 2—28 г.—2. Сборник трудов по изучению гистоллизатов, т. 1, Казань, 1931 г.—3. Белоновский и Эрнштейн—Архив биол. наук, 1931 г.—4. Сергиевский и Забусов. Каз. мед. журн., № 4—32 г.—5. Петров. Общее учение об опухолях, 1926 г.