

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ПАТОЛОГОАНАТОМОВ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ ГОРОДСКОЕ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЕ БЮРО

Выпуск 147

Библиотека

Патологоанатома

Основан в январе 1997 года

*Научно-практический
журнал
им. Н. Н. Аничкова*

В. Г. Гаршин

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РАЗРАСТАНИЯ ЭПИТЕЛИЯ, ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ОТНОШЕНИЕ К ПРОБЛЕМЕ РАКА

Часть 2

Санкт-Петербург • 2014

Редакционная коллегия:

Главный редактор Г. Б. Ковальский

Н. М. Аничков, Б. М. Ариэль (зам. главного редактора), А. С. Горделадзе, О. В. Зайратьянц, Л. В. Кактурский, А. И. Карселадзе, И. М. Кветной, А. Б. Маркочев, Ю. А. Медведев (зам. главного редактора), А. П. Милованов, Л. Б. Митрофанова, О. Д. Мишнев, Э. Л. Нейштадт, М. А. Пальцев, С. А. Повзун, К. М. Пожарисский, М. Г. Рыбакова, А. Г. Талалаев, Г. А. Франк, А. Г. Юрин (ответственный секретарь)

Редакционный совет:

Р. В. Вашетко (Санкт-Петербург), Л. М. Гринберг (Екатеринбург), И. С. Дерижанова (Ростов-на-Дону), А. Е. Доросевич (Смоленск), А. Г. Жук (Кемерово), И. А. Казанцева (Москва), Ю. В. Каминский (Владивосток), В. Л. Коваленко (Челябинск), А. В. Кононов (Омск), Л. М. Непомнящих (Новосибирск), Т. А. Федорина (Самара), В. Н. Чибисов (Санкт-Петербург), А. И. Щеголев (Москва)

"Библиотека патологоанатома"
научно-практический журнал им. Н. Н. Аничкова
2014. Вып. 147. 1–76.

Редактор выпуска профессор *М. Г. Рыбакова*

Компьютерная верстка
и подготовка оригинал-макета: *Т. А. Лашкова*

Адрес редакции: 194354, Санкт-Петербург, Учебный переулок, дом 5
СПб ГБУЗ "Городское патологоанатомическое бюро"
Телефон 510-94-99; тел./факс 513-60-98; e-mail: pab@zdrav.spb.ru; gpab@list.ru
сайт: patologspb.ru

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя

Гаршин В.Г.

**ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РАЗРАСТАНИЯ ЭПИТЕЛИЯ,
ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ОТНОШЕНИЕ
К ПРОБЛЕМЕ РАКА. Часть 2**



**Ãàðøèí Âëàäèìèð Ååîðääèåè÷
(1887–1956)**

В. Г. Гаршин внес существенный вклад в общебиологические представления о воспалении, включив в свой арсенал экспериментальный метод в той затруднительной ситуации, когда наблюдение патологического процесса у больного человека не в состоянии найти самостоятельный выход. Это яствует из последних шести глав данной книги (часть 2, выпуск 147), где показано живейшее участие в воспалении эпителия как ткани, проявившей свои гистиотипические свойства и утратившей специфические особенности. В.Г.Гаршин подчеркнул принципиальное различие воспалительных и раковых разрастаний эпителия. В то время как воспалительные разрастания коррелятивно связаны с организмом, не обладая способностью к автономному росту, раковые разрастания эти связи утратили.

ГЛАВА III

СРАВНЕНИЕ СПОНТАННЫХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ВЫЗВАННЫХ РАЗРАСТАНИЙ ЭПИТЕЛИЯ

**(Экспериментальный материал автора
и его сотрудников)**

Анализ гетеротопических разрастаний эпителия у человека и экспериментально вызванных атипичных разрастаний показал, что до сих пор не создано сколько-нибудь удовлетворительных концепций в отношении биологического значения этих, безусловно интересных проявлений патологического роста. Я думаю, что одной из основных причин этого является та оторванность эксперимента от спонтанной патологии в этой области, на которую я уже неоднократно указывал. Не без влияния в этом отношении оказалась и та, я бы сказал, фрагментарность отдельных исследований, которая наблюдается в ряде работ. Авторы сосредоточивают свое внимание на отдельных сторонах вопроса, не касаясь его в целом. Даже такие обширные по материалу и труду работы, как исследования Ваккера и Шминке (1911), ставят себе лишь частные задачи. Ваккер и Шминке рассмотрели вопрос лишь с точки зрения каузального генеза и учитывали при этом в сущности лишь значение экзогенного фактора. Даже у Фишера заключения не идут дальше установления возможности возникновения аттраксинов и в организме человека, подобно тому, как они действуют при эксперименте, будучи введены извне.

Как мы видим, Фишер в то же время не дает патологической характеристики экспериментально полученных им разрастаний. Он и не может сделать этого, так как атипичные разрастания у человека и экспериментальные он относит к патологическим явлениям разного рода. Первые, по Фишеру, являются регенераторными, вторые – разрастаниями своеобразного характера, отнюдь не регене-

раторными. Между тем несомненно, что единственным морфологическим аналогом экспериментальных атипичных разрастаний эпителия являются именно гетеротопические атипичные разрастания, наблюдаемые при разного рода воспалительных процессах у человека.

Вопрос о том, в какой мере действительно можно идентифицировать те и другие разрастания, станет особенно актуальным, если мы захотим выяснить биологическое значение изучаемого феномена.

Очередной задачей исследования становится сравнение разрастаний эпителия у человека с разрастаниями экспериментальными. Однако сделать это, пользуясь одним лишь литературным материалом, для меня невозможно. Это свелось бы к кропотливому и трудоемкому сопоставлению разрозненных наблюдений и все-таки не дало бы удовлетворительных результатов: необходимо базироваться на собственном материале.

Кроме того, у человека, как мы видели, гетеротопические разрастания эпителия наблюдаются не только в коже, но и в ряде других органов. Следует поэтому рассмотреть, в какой мере удается вызвать такие же разрастания и экспериментально, используя для этого, конечно, и литературные данные. Я должен, таким образом, изложить свой материал, идя путем сравнения разрастаний, наблюдаемых у человека, и разрастаний, вызванных экспериментально.

Но прежде всего следует сравнить разрастания эпителия кожи в экспериментальных и неэкспериментальных условиях.

В нашей лаборатории многократно ставились опыты Фишера на ушах кроликов с разнообразными "раздражителями". Я буду основываться в дальнейшем главным образом на наблюдениях Захарьевской. Эти опыты были поставлены по классической методике. Насыщенный раствор шарлахрота в масле вводился под кожу уха кролика однократно под значительным давлением. Все опыты дали положительный результат, разрастания эпителия получались безотказно.

Наши опыты показали, прежде всего, что при начальных стадиях в первые дни в эпителии повсюду происходит энергичное деление клеток. Это приводит, однако, к различным результатам для покровного эпителия и для эпителия фолликулов. Размножение клеток покровного эпителия ведет естественным образом лишь к

утолщению эпителиального слоя. Наблюдаются, правда, и небольшие врастания, точнее сказать, вдавления эпителия вглубь, однако они не изменяют общей картины процесса. Вместе с окончанием воспалительного процесса в подлежащей ткани количество митозов в эпителии падает, и соответственно этому слой его постепенно делается тоньше. То же самое происходит и в эпителии фолликулов. Однако результаты здесь получаются иные. Размножение клеток ведет здесь прежде всего к утрате специфических структур: исчезает волосяное влагалище как таковое, и волос оказывается лежащим внутри фолликула среди ороговевших клеток; исчезают, вследствие пролиферации клеток базального слоя, и сальные железы: пенистые клетки их замещаются обычными клетками плоского эпителия. Пролиферация клеток фолликула, что особенно важно, ведет к увеличению его объема. В центральных частях скапливаются ороговевшие клетки, образуя здесь роговую пробку. Дальнейшее размножение клеток ведет к все большему накоплению роговых масс внутри фолликула; он естественным образом растягивается, увеличивается в объеме, что ведет к вдавливанию его вглубь. Таким образом, одна и та же пролиферация клеток эпителия ведет к разным результатам для покровного эпителия и для фолликулов. При этом всегда сохраняется регулярность его строения. Базальный слой его построен из палисадно расположенных, типичных базальных клеток, над ним располагается слой шиповатых, затем следуют зернистый и роговой слои. Захарьевская называет так построенные разрастания фолликулов разрастаниями первого типа, или первой фазой разрастаний, поскольку они могут переходить в форму, описываемую ниже. Картина резко меняется в тех случаях, когда эпителий (чаще всего именно эпителий увеличенного фолликула) непосредственно соприкасается с воспалительным инфильтратом. В таких местах мы видим, прежде всего, нарушение палисадного расположения базального слоя. Вместо типичных удлиненных базальных клеток здесь располагаются крупные светлые клетки, похожие на клетки шиповатого слоя; они не лежат ровным рядом, а образуют многочисленные выросты, вдающиеся вглубь инфильтрата. Очень нередко эти выросты окружают участки инфильтрата, капли масла, вместе с окружающими их макрофагами, а нередко и просто капли масла. Эти выросты глубоко вдаются в инфильтрат, именно они-то и создают "ракоподобную" картину разрастания. Это – разрастание второго типа,

по Захарьевской, или вторая фаза разрастаний. Без них одни лишь увеличенные, кистозно-растянутые фолликулы отнюдь не дают типичной картины фишеровских разрастаний. Можно с полной уверенностью утверждать, что у таких выростов недифференцированного эпителия (т. е. построенного из одних крупных светлых клеток) в дальнейшем образуется палисадный слой и дифференцируются остальные слои. За это говорит наличие глубоко вдающихся в воспалительный инфильтрат узких, иногда булавовидных выростов типично построенного эпителия с ороговевшим центром, очевидно, не являющихся уже по форме своей фолликулами. Можно проследить все стадии превращения выростов, построенных из индифферентных клеток, в такие типично построенные узкие и длинные выросты. Очень любопытна судьба капель масла, окруженных эпителием. Удивительно, что на этом не останавливался почти никто из прежде писавших авторов. Если внимательно проследить процесс обрастаия капель эпителием, то оказывается, что, в сущности, эпителий обрастает не "голую" каплю масла, а каплю вместе с окружающими ее макрофагами. Однако даже при неполном охвате капли эпителием эти клетки очень быстро погибают, и в силу этого создается впечатление обрастаия эпителием непосредственно самой капли масла. На других объектах мы еще проследим этот процесс в его наиболее демонстративном виде. Капля масла, окружаемая эпителием, неукоснительно попадает в центральную часть выроста. Это, конечно, совершенно закономерно, иначе и быть не может: смена клеток эпителия непременно смещает периферически (в выросте) расположенные клетки к центру, точно так же, как в пласте эпителия та же смена клеток ведет к передвижению их к поверхности. А вместе с клетками смещается к центру в выросте или к поверхности в пласте и все то, что находится и между клетками. В результате все капли масла, охваченные выростами стенки увеличенного фолликула, оказываются перенесенными сначала к центру выроста, а потом и в просвет фолликула. Охватывать капли масла может не только вырост стенки фолликула, но и сама стенка, если непосредственно под ней лежит капля масла. Поэтому-то в просветах кист, образующихся, как правило, в фишеровских опытах, всегда имеется и масло. Это было бы необъяснимо, если бы мы имели перед собой только увеличение фолликулов, только растяжение их. Масло, несомненно, элиминируется таким образом из организма. Оно оказывается выведен-

ным за пределы эпителия в кисты, открытые наружу. Такой же процесс происходит и при длинных выростах, но здесь капля лежит после окружения ее в центральной части выроста и лишь в дальнейшем может сместиться в просвет кисты. Можно с полной достоверностью проследить, что разрастание эпителия прекращается при прекращении воспалительного процесса. При этом очень нередко в тканях остаются капли масла, окруженные макрофагами, – типичная картина олеогранулемы. Эпителий не дорос до этих капель, и они остались лежать в ткани.

Исходом опыта Фишера всегда являются кисты, более или менее широко открывающиеся наружу. Эти кисты в определенный период выполнены роговыми массами, смешанными с каплями шарлахового масла, кристаллами краски, детритом и т. д.

По способу образования кисты можно разделить на три вида. Из них первый – это небольшие фолликулярные кисты, образовавшиеся, как это было описано выше, вследствие размножения клеток волосяного мешочка и сальной железы. Их нередко можно встретить в периферических отделах фокуса, вызванного вспрыскиванием шарлахового масла. Они не содержат в себе ни кристаллов краски, ни шарлахового масла. Судьба их, по-видимому, – обратное превращение в волосяной мешочек с развитием волоса и сальной железы: с прекращением стимула к размножению клеток вновь наступает дифференцировка.

Кисты второго вида получаются из фолликулярных кист первого вида при образовании в стенках их отростков, захватывающих (обрастающих) части инфильтрата и капли масла. Это наиболее распространенный вид кист. Объем этих кист увеличивается не только за счет размножения клеток стенки, но и в силу ороговения отростков (выростов второго типа, по Захарьевской). Этот процесс легко наблюдать в любом опыте, если только следить за изменениями в эпителии по срокам, а не выхватывать отдельных фаз, ограничиваясь лишь одним препаратом. Вырост стенки фолликула может иметь форму цилиндра, часто утолщенного на конце. Это – активно врастающий в клеточный инфильтрат вырост, и на конце его клетки базального слоя не располагаются в палисадном порядке. Размножение клеток базального слоя ведет к утолщению всего выроста. Клетки смещаются естественным образом к осевой (центральной) части выроста и, в конце концов, здесь образуется сначала тонкий, затем все более толстый стержень из орогово-

вевших клеток. Нетрудно себе представить, что при дальнейшем растяжении кисты роговыми массами, а это непременно происходит вследствие физиологической смены клеток эпителия, роговая пробка выроста выпадает в просвет кисты, а в дальнейшем и сам вырост, представляющий собой теперь, в сущности, карман – выпячивание эпителия кисты, – сглаживается, растягивается и входит в состав стенки. Только этим и можно объяснить то обстоятельство, что в начальных стадиях кисты усажены множественными отростками, а в конечных стенки их гладки. При этом безразлично, охватывает ли вырост каплю масла или нет. В первом случае в просвет кисты попадают не только ороговевшие массы, но и масло. На всем этом процессе я должен буду еще раз остановиться, рассматривая элиминативную функцию эпителия. Многие детали процесса на опытах с шарлахротом не столь отчетливо демонстрируются, как на других объектах, о которых речь будет ниже.

В данный момент нам важно, что с образованием выростов и дальнейшей их трансформацией кисты растут, увеличиваются в размерах. В просвете их оказываются и капли масла или выпавшие кристаллы краски. Это кисты второго вида. Наконец, киста может образоваться еще другим способом. Если выросту эпителия или стенке растянутого фолликула подлежит крупный некротический участок или крупный участок воспалительного инфильтрата, то эпителий над ним так же, как и над мелкими участками воспаления или некроза, теряет палисадное строение базального слоя, который как бы "расступается" и затем начинает обрастиать этот участок. Но уже в силу величины обрастающего участка здесь не происходит быстрого охвата его эпителием сполна и включения инфильтрата (некротического участка) в толщу эпителия, как это происходит с каплей масла; эпителий, скользя по границе участка, обрастиает его уже всем своим пластом. Иначе говоря, наступает обычный выстилающий рост эпителия по границе с некротической массой, т. е. тот же рост, который мы наблюдаем при любом случае заживления глубокой язвы.

Здесь мы сталкиваемся с переходом от атипичных разрастаний к типичному регенераторному росту эпителия пластом. Разрастание эпителия, проникающее вглубь подлежащей ткани при целости эпителия, характерное для фишеровского опыта, перешло в выстилающий рост эпителия, в рост пластом по границе с некро-

тической тканью. Такой рост эпителия ведет к обрастианию некротического участка со всех сторон и образованию таким образом кисты. Перед нами еще один вид (третий) образования кист в опыте Фишера.

Для сравнения этого вида кист, возникающих в опыте Фишера, с теми, которые описывал Фридлендер, я позволю себе сослаться на рисунки из работы этого автора. Нетрудно видеть, что они иллюстрируют совершенно тот же процесс, который описывают я. Фридлендер (1877) полагал, однако, что нижняя часть фолликула некротизируется. Я не могу исключить именно при туберкулезе в некоторых случаях такого частичного некроза, однако несомненно, что в опытах с экспериментальными разрастаниями, да и в огромном большинстве разрастаний эпителия при туберкулезе, некроза части фолликула не происходит.

Как видно из изложенного, все эти виды кист связаны между собой и происходят в результате двух процессов: 1) размножения клеток эпителия вследствие стимула, возникающего в условиях опыта, и 2) врастания не разрушенного предварительно эпителия в подлежащую ткань и обрастиания им участков воспалительного инфильтрата (resp. капель масла, окруженных клетками воспалительного инфильтрата) и очагов некроза. При сравнении экспериментальных разрастаний эпителия кожи с разрастаниями, наблюдаемыми в коже человека, мы не вправе ожидать их полной морфологической идентичности. Ведь и разрастания у человека при различных процессах отличаются друг от друга.

Важно установление общности некоторых основных черт тех и других разрастаний. Наиболее существенным здесь является врастание эпителия в воспалительный инфильтрат. Можно считать несомненным, что эпителий врастает в подлежащую ткань только при наличии воспалительного процесса в ней. Именно наиболее типичные для фишеровского опыта разрастания второго рода (по Захарьевской) возникают при клеточной инфильтрации непосредственно под эпителием. Мы видели, в какой мере это характерно именно для разрастания эпителия кожи у человека при различных процессах. Проследить судьбу фолликулов у человека так же точно, как в опыте, конечно, нельзя — мы не видим начала процесса, не можем установить и конца его. Но несомненно, что разрастание эпителия фолликула с дальнейшей утратой волос и сальных желез происходит и здесь. Морфологические процессы весьма схожи,

и если исключить обрастания капель масла, естественно, не имеющие места, скажем, при туберкулезе кожи, то в основном разрастания эпителия кожи при воспалительных процессах у человека и атипичные разрастания в эксперименте следует признать одинаковыми. И здесь, и там мы наблюдаем обрастания очагов инфильтратов или некротических очагов эпителием. Это будет еще более демонстративным в дальнейшем при изложении данных моих опытов с инфузорной землей.

Из других эпидермальных эпителиев мы остановимся на наиболее изученных в нашей лаборатории разрастаниях эпителия слюнной железы и на разрастаниях эпителия бронхов.

В опытах над этими эпителиями мы, как и во многих других ниже приведенных экспериментах, применили в качестве "раздражителя" каменноугольный деготь и сочетание формалина с подсолнечным маслом – препарат, называемый дальше для краткости "формалиновым маслом". Здесь пока не место останавливаться на значении этих "раздражителей" для суждения об их специфичности в качестве формативных раздражителей. Необходимо лишь отметить, что вызываемые ими разрастания являются вполне характерными "атипическими разрастаниями" и не обнаруживают никаких черт, по которым можно было бы судить о специфическом канцерогенном действии вызывающих их препаратов. Это относится, конечно, лишь к каменноугольному дегту, так как заподозрить "формалиновое масло" в канцерогенном действии невозможно. Оно представляет собой подсолнечное масло, обработанное формалином путем простого взбалтывания. Мы оставляем на сутки образующуюся при этом нестойкую эмульсию и пользуемся отстаивающимся при этом масляным верхним слоем в качестве "раздражителя". Такое масло мутно и издает резкий запах формалина. Оно "вызывает" в ряде случаев прекрасные атипические разрастания. О механизме действия этого масла, о значении именно этого препарата для суждения о специфичности "раздражителя" речь будет ниже.

Опыты со слюнной железой существенно важны именно потому, что здесь мы имеем дело с дериватом эктoderмы и в то же время с эпителием, морфологически резко отличном от многослойного плоского эпителия кожи. Опыты над слюнной железой с применением препаратов каменноугольного дегтя производились и до нас. Они были поставлены Мачиаруло (1929) и Бюнглером

в институте Фишер-Вазельса. Авторы вводили в parotis крыс карбоноль и получали в результате образование кист, выстланных многослойным плоским эпителием, и своеобразные изменения клеток главных отделов, трактуемые ими как специфические, зависящие от канцерогенного действия дегтя. Образования рака не наблюдалось. Для наших целей, т. е. для изучения атипичных разрастаний эпителия, опыты Мачиаруло и Бюнглера мало пригодны, так как эти авторы наблюдали поздние сроки, производили многократное впрыскивание дегтя и генеза кист не проследили, да и не могли проследить именно из-за многократности введения раздражителя. Между тем именно образование кист позволяло думать, по аналогии с приведенными выше опытами на коже, что здесь имеет место разрастание эпителия. Мачиаруло и Бюнглер трактуют наблюдавшиеся ими кисты как образовавшиеся из выводных протоков при ретенции содержимого их. Еще до Мачиаруло и Бюнглера Левенштейн (1910) пробовал вводить в слюнную железу шарлах-рот в масле и получил на 8-й день после впрыскивания сетеобразное разрастание эпителия выводных протоков. Наблюдения Левенштейна отрывочны и не дают возможности судить ни о генезе, ни о судьбе наблюдавшихся им разрастаний.

В нашей лаборатории Искра (1937) поставил опыты с каменноугольным дегтем на подчелюстных железах кроликов. Впрыскивания производились однократно, изменения прослежены по срокам до 40-го дня.

Каменноугольный деготь при введении в ткань организма вызывает некроз ее. В слюнной железе уже на 3-й день после введения дегтя вокруг некротического участка образуется вал клеточной инфильтрации – молодой грануляционной ткани, охватывающей со всех сторон некротические массы. К этому же сроку начинаются изменения и эпителия слюнных трубочек. В камбиальных элементах их можно видеть многочисленные митозы, в результате чего трубочка окружается муфтой из крупных эпителиальных клеток, окружающих гибнущие цилиндрические клетки, выстилающие просвет трубочки. К 5-му дню образуются мощные цуги индифферентного эпителия, врастаящие в грануляционную ткань, окружающую некротические массы. Эти цуги растут по направлению к некротическому центру очага, проникая между клеточными элементами грануляционной ткани. Эпителий их низко дифференцирован, это – комплексы крупных клеток, по типу своему прибли-

жающиеся к клеткам растущего многослойного плоского эпителия. Достигнув некротического участка, эпителий начинает стелиться по границе между ним и живой тканью, переходя таким образом к росту пластом. Постепенно он обрастаet весь некротический участок, окружая его непрерывным слоем. Эпителиальная выстилка вначале представляет собой слой такого же мало дифференцированного эпителия, как и эпителий описанных выше выростов, но уже очень быстро в этом слое начинается дифференцировка, создается регулярный палисадный базальный слой, поверхностные клетки уплощаются и весь эпителий принимает вид многослойного плоского неороговевающего, совершенно идентичного с эпителием ротовой полости.

Все эти изменения протекают, таким образом, за два этапа. Сначала эпителий врастает в воспаленную, клеточно инфильтрированную ткань по окружности некротического очага, затем он переходит к росту пластом, обрастаet некротические массы, и, таким образом, создается киста, содержащая в себе распад и капли дегтя. На первом этапе перед нами типичный инфильтрирующий рост, столь характерный для фишеровских опытов; на втором – эпителий "атипических" инфильтрирующих разрастаний переходит к совершенно типичному выстилающему росту, имеющему значение регенераторного. Опять мы видим переход от одного типа роста к другому, точно так же как и в опытах с эпителием кожи. Такие же по существу разрастания эпителия в слюнных железах получила и Халецкая (1935, 1936), применяя в качестве агента не деготь, как в изложенных опытах Искры, а формалиновое масло. Разрастания получались здесь не столь регулярно, как в опытах с дегтем, а лишь в небольшом проценте случаев, но они имели тот же характер, что и в опытах Искры.

Разрастание эпителия в слюнной железе в опытах Искры, точно так же как и в опытах Левенштейна, происходит лишь в сфере воспалительного очага, лишь там, где ткань, окружающая слюнную трубку, воспалительно инфильтрирована. В этом отношении процесс идет совершенно аналогично разрастаниям эпителия слюнных желез у человека при различных процессах (ср. Левенштейн, 1910).

Другой вид эпидермального (по Хлопину) эпителия, на котором следует здесь остановиться, – это эпителий бронхов. Опыты по вызыванию разрастаний этого эпителия довольно многочислен-

ны. Среди них существенно важными являются опыты Фишера (1922). Он вводил (обычно повторно) разного рода масла в вену кролика и в ряде случаев наблюдал в легких инфаркты. Особенно удачны были опыты с так называемым Granugenol – очищенным минеральным маслом, выпущенным в Германии в продажу в качестве средства, стимулирующего рост тканей при заживлении ран. Фишер примешивал к нему креозотал, гвяжкол, ментол и другие вещества (бензин, ксилол). Результаты получались примерно одинаковые. Вокруг образующихся в легком инфарктов при этом развивались исключительно выраженные атипичные разрастания эпителия, местами напоминающие раковые разрастания. Некротические участки в опытах автора очень быстро окружались эпителием, некротические массы резорбировались, и в легких образовывались кисты – пузыри, выполненные воздухом и выстланные мерцательным многорядным призматическим эпителием. Автор не дает детального описания генеза разрастаний. Он считает, что эпителий этих разрастаний – то многослойный плоский, то мерцательный – происходит из двух источников: из эпителия бронхов и из эпителия альвеолярного. Подобные же разрастания автор наблюдал и в некоторых случаях экспериментального и спонтанного туберкулеза кроликов по наружности казеозных участков. То обстоятельство, что такие разрастания наблюдаются не во всех случаях туберкулеза, автор предположительно объясняет разницей между степенью вирулентности возбудителя, с одной стороны, и степенью сопротивляемости организма животного – с другой. Он полагает, что чем слабее действие возбудителя на ткань, чем более доброкачественно и длительно течет процесс, тем легче развиваются по окружности бугорков разрастания эпителия.

Подобные описанным разрастания получал Ибука (1922), вводя в ткань легких кусочки тугоплавкого парафина с сажей. Разрастания наблюдались в 3 из 14 поставленных опытов, и они были построены не только из альвеолярного, но и из бронхиального эпителия.

Ряд опытов был поставлен и с каменноугольным дегтем. Так, Кимура (1923) вводил интрагортально каменноугольный деготь морским свинкам и кроликам и получил у одной свинки на 140-й день разрастания, трактуемые им как adenокарцинома, и у одного кролика на 80-й день adenомоподобное разрастание. Эти опыты в большом масштабе были повторены Шабадом (1935). Он также наблюдал выраженные разрастания и бронхиального, и альвеоляр-

ного эпителия, однако не мог ни в одном случае трактовать их как проявление неоплазии, несмотря на относительно большое количество опытов (31 морская свинка) и значительную длительность наблюдений (до 14 месяцев). Более резко выраженные разрастания получаются, однако, не при интраптрахеальном введении дегтя, а при впрыскивании его непосредственно в ткань легкого, как это показала работа Пигалева и моя, или же в вену уха, согласно исследованиям Симондса и Кёртиса (1935), а также Фишера.

Мы вводили деготь шприцем в легкие кроликов, делая прокол через грудную стенку в межреберье. Результатом введения дегтя является гнездный некроз ткани легкого. Очень нередко при этом разрушается и часть стенки одного из бронхов, и в результате эпителий бронха начинает обрасти некротический участок, образуя, в конце концов, кисту, сначала содержащую в себе некротические массы (и деготь), а затем пустую – воздухоносную. Рост эпителия при выстилке полости является, конечно, типичным регенераторным. Так протекает процесс, однако, далеко не всегда. Пласт эпителия нередко нарастает на клеточно инфильтрированную ткань стенки полости, выполненной распадом, и при этом от пласта эпителия в глубь ткани начинают врастать тяжи и комплексы клеток, зачастую принимающие столь атипичный характер, что при просмотре отдельных препаратов без учета всего процесса в целом может легко возникнуть мысль об истинном раке. Наблюдения показывают, однако, что эти разрастания проделывают совершенно закономерный цикл изменений, в результате которого образуется киста с гладкими, выстланными эпителием стенками. Разрастания мы наблюдали только в тех местах, где под эпителием имеется воспалительная клеточная инфильтрация. Там, где эпителий растет по слою фиброзной ткани, врастаний его в подлежащую ткань нет. Очень интересны и полны значения изменения в тех мелких бронхах, которые оказались в зоне воспалительной инфильтрации вокруг некротического очага, но сохранили целость своей эпителиальной стенки. Эпителий таких бронхов, окруженный клеточным инфильтратом, начинает пролиферировать и дает в окружающую ткань отростки, иногда звездообразно расходящиеся в стороны. Здесь не имеется некроза эпителия, и разрастания его нельзя рассматривать как регенераторные. Зачастую эти разрастания резко выражены и инфильтрируют окружающую воспалительную ткань.

В опытах с бронхами мы наталкиваемся на любопытное обстоятельство: чисто регенераторный рост эпителия, пластом выстилающего внутреннюю поверхность кисты, может переходить в рост инфильтрирующий, если под пластом эпителия оказывается воспалительно инфильтрированная ткань. Мы уже видели переход инфильтрирующего роста эпителия в регенераторный, здесь мы наблюдали обратные отношения, – регенераторный рост (рост пластом) может переходить в инфильтрирующий.

Эпителий бронхов, оказавшихся в воспалительной зоне, не всегда дает выросты в подлежащую ткань, зачастую в нем идет энергичная пролиферация и вследствие этого меняется строение эпителия, но роста вглубь не происходит. Это наблюдается в тех случаях, когда непосредственно под эпителием нет клеточной инфильтрации.

Разрастания эпителия в наших опытах построены в начальных стадиях из индифферентного эпителия, затем по мере дифференцировки эпителий разрастаний проделывает ряд изменений. Он получает строение многослойного плоского, затем через ряд модификаций, известных под названием "переходного эпителия", превращается в типичный призматический, мерцательный. Этим изменениям мной посвящены отдельные работы, и я не могу здесь останавливаться на них подробно. Необходимо, однако, отметить, что разрастания бронхиального эпителия всегда имеют характер базального, или незрелого многослойного плоского или "переходного" эпителия. Это давало основания ряду авторов говорить о метаплазии эпителия при различных воспалительных процессах (см. работы Шмидтманн (1920), Бракка (1926) и др.). Я полагаю, что здесь дело идет лишь о псевдометаплазии – о транзиторных превращениях эпителия, возникающих в процессе его дифференцировки. При прекращении воспаления эпителий выростов всегда дифференцируется, в конце концов, в многорядный – призматический, мерцательный.

Разрастания эпителия бронхов в эксперименте значительно резче выражены, чем у человека при различных воспалительных процессах, однако по характеру своему они в сущности идентичны (ср. данные Бракка, 1926).

Я не останавливаюсь здесь на "разрастаниях" альвеолярного эпителия. Я не уверен в том, что они не являются лишь изменениями эпителия альвеол, протекающими на месте, т. е. внутри альве-

олы. Я не имею точных доказательств того, что альвеолярный эпителий, сделавшись кубическим, как это наблюдается постоянно и вне эксперимента, и в эксперименте при воспалении, действительно, дает инфильтрирующий рост. Поскольку нет этой уверенности, нельзя, конечно, и относить их к тому циклу явлений роста, который мы изучаем. Эти изменения альвеолярного эпителия полны значения, однако их следует рассматривать уже в другой плоскости (ср. работы Шабада, Чистовича (1930) и многих других).

Большинство опытов с вызыванием атипичных разрастаний эпителия было поставлено на коже. Исследовался, таким образом, в большинстве случаев многослойный плоский эпителий. Решить вопрос, в какой мере закономерности, выявляемые этими опытами, являются общими для всех видов эпителия, можно, конечно, лишь поставив опыты и на других органах. В первую очередь здесь необходимо исследовать эпителии энтодермальные.

На желудке впервые опыт был поставлен Гельмгольцем (цит. по Парину). Результаты были отрицательные – автор не получил разрастаний. Основной работой, показавшей, что при применении шарлахового масла эпителий желудка способен давать пышные атипичные разрастания, является исследование Ишио Хага (1913). Хага впрыскивал шарлаховое масло, часто с примесью выжатого сока рака грудной железы или с примесью гноеродных кокков, под слизистую желудка кроликов, собак и крыс. Впрыскивания производились двумя методами. По первому способу, игла вводилась через серозу и мышечные слои в подслизистую, и, таким образом, слизистая оболочка оставалась интактной. По второму способу автор проникал иглой через всю стенку желудка и затем вкалывал ее через слизистую соседнего участка в подслизистую. При этом, конечно, целость слизистой нарушалась уколом. Разрастания эпителия были особенно резко выражены в опытах, проведенных по второму способу. Эпителиальные трубочки врастали в подслизистую, давали здесь резко выраженные разрастания и проникали через muscularis mucosae обратно в слизистую оболочку, создавая картины, напоминающие аденоракиному. Автор указывает, однако, что здесь нет речи о настоящей опухоли, хотя и приписывает разрастаниям, ввиду их способности активно проникать через muscularis mucosae, – "своего рода злокачественный характер".

Я поставил опыты над желудком, пользуясь в качестве "раздражителя" каменноугольным дегтем и позднее формалиновым

маслом. Опыты последнего рода были затем повторены на большом количестве животных Чурбановым (1937) в нашей же лаборатории.

Мы пользовались методом впрыскивания, примененным впервые Пигалевым. При этом впрыскиваемое вещество вводится под серозу и таким образом слизистая оболочка гарантируется от повреждения иглой. Впрыскиваемое вещество, как правило, перемещается уже в течение первых же суток из-под серозы в подслизистую оболочку, часто без заметных повреждений мышечных слоев. Как это происходит – я не проследил. Видимо, здесь играют какую-то роль сокращения мышц желудка. В подслизистой оболочке деготь вызывает омертвение ткани, вокруг которого развивается воспалительный процесс.

Уже с первых же дней после впрыскивания начинаются изменения в эпителии желез дна желудка (мы работали только над фундальной частью, не исследуя пилорическую). Эти изменения прежде всего сказываются в энергичном размножении клеток самых нижних, прилегающих к *muscularis mucosae*, отделов желез. Здесь появляется очень много митозов, преимущественно в главных клетках. При делении клетки теряют свою характерную зернистость, в силу чего бывает трудно решить, какая именно клетка находится в состоянии митоза – главная или обкладочная. После деления клетки представляются светлыми, обычно высокими и содержат в себе мукоид, прекрасно окрашивающийся по Бесту в красный цвет (после формалиновой фиксации). Нижний конец железы оказывается, таким образом, выстланным призматическим эпителием, не имеющим уже характерных главных и обкладочных клеток. Создаются своеобразные картины: нижние концы желез колбообразно вздуваются вследствие размножения и изменения формы клеток, в то время как верхняя часть желез остается построенной нормальным образом. Эти изменения наблюдаются над всем очагом воспаления, вызванного некрозом подслизистой ткани. Точно такие же изменения наблюдаются и в опытах с формалиновым маслом (см. ниже).

Muscularis mucosae обычно остается целой, однако и она, и над ней лежащие слои слизистой воспалительно отечны, иногда мелкоклеточно инфильтрированы. Уже на 3–5-й день можно наблюдать врастание измененных желез в *muscularis mucosae*. Железы сначала вдавливаются в нее, а затем пронизывают ее и

прорастают в воспалительную зону, окружающую очаг некроза подслизистой. Здесь рост железистых трубок принимает порой исключительно бурный характер, создаются картины, живо напоминающие злокачественную опухоль типа аденокарциномы. Железистые трубки инфильтрируют воспалительную зону и обычно дорастают до некротического очага.

Мы имеем перед собой, несомненно, инфильтрирующий рост эпителия без предварительного нарушения целости его. Именно на желудке это особенно отчетливо можно наблюдать – об этом ярко свидетельствует наличие и целость *muscularis mucosae*, отделяющей неповрежденную слизистую от подслизистой.

Когда железистая трубка дорастает до некротического очага, в ней происходят весьма примечательные изменения. Эпителий трубки "разворачивается", трубка как бы раскрывается, и эпителий ее начинает расти по границе с некротической тканью в виде пласта, постепенно окружающего весь некротический участок. В результате этого создается своеобразный дивертикул, полость которого лежит в подслизистой. Этот дивертикул открывается более или менее широким отверстием в полость желудка. Я не могу здесь подробно останавливаться на этом интересном процессе, так как это завело бы нас слишком далеко. Все это описано мной в отдельной статье и Чурбановым в его диссертации.

В изложенных опытах мы опять наталкиваемся на переход инфильтрирующего роста эпителия в рост выстилающий. Это происходит при дорастании железистых трубок до некротического очага.

Такие же изменения, как в опытах с дегтем, мы получили и в опытах с формалиновым маслом. Методика была та же – формалиновое масло вводилось под серозу желудка. Точно так же масло проникало в подслизистую и вызывало здесь некроз. Воспалительный процесс при формалиновом масле протекает значительно быстрее, чем при дегте, и в ряде опытов, особенно если применялось разведенное формалиновое масло, в подслизистой оболочке уже очень скоро образовывалась олеогранулема и роста эпителия не наблюдалось. В ряде случаев, однако, мы получили совершенно эксквизитные разрастания эпителия, глубоко проникающие в подслизистую. Особенno интересны те опыты, в которых некроз захватывал и *muscularis mucosae*. Разрастания желез здесь были особенно резко выражены. Некротический очаг в этих опытах

окружен широкой воспалительной зоной, в нее-то и врастают железы, образуя здесь кистозные разрастания и причудливые изгибы. Переход к росту пластом в опытах с формалином мы встретили лишь в единичных случаях, обычно некротические массы рассасывались, и масло инкапсулировалось значительно скорее, чем железистые ходы успевали добрасти до некротического участка.

На тонком кишечнике опыты с дегтем были поставлены Чурбановым (1937) и дали те же по существу результаты, что и опыты над желудком. Автор наблюдал такие же прорастания через *muscularis mucosae*, тот же инфильтрирующий рост, переход его в выстилающий по границе с некротической тканью и образование кист, открывающихся в просвет кишки.

Сходство экспериментально полученных гетеротопических разрастаний желудочно-кишечного тракта со спонтанными у человека очень велико. И здесь, и там тот же инфильтрирующий рост, то же прорастание через *muscularis mucosae*. Степень выраженности может быть, конечно, различной, но не она определяет сущность самого явления.

Естественно, что переход инфильтрирующего роста эпителия в выстилающий у человека наблюдается реже. Как мы видели, для этого нужны специальные условия – наличие некротического очага в подслизистой, что наблюдается у человека далеко не часто. Однако такие случаи имеются, и именно при туберкулезе. Выше приведено было сообщение Поппера (1929), наблюдавшего именно такой переход инфильтрирующих разрастаний кишечного эпителия в выстилающие полость пласти.

Мы поставили ряд опытов с впрыскиванием дегтя в ткань печени и в стенку желчного пузыря. Эта работа еще не закончена, однако результаты ее уже в достаточной мере ясны. По краям некротического участка в зоне развивающегося здесь воспаления образуются многочисленные железистые ходы, совершенно подобные ложным желчным ходам при острой желтой атрофии, при атрофическом циррозе печени и др. Я не могу сейчас высказаться с полной определенностью о происхождении этих ходов, но, по-видимому, они могут происходить и из печеночных балок, и из желчных протоков. В наших опытах наблюдается, кроме этого, и образование кист, выстланных призматическим эпителием и, несомненно, произошедших из эпителия разрастаний. Можно наблюдать все картины обрастания некротических участков

эпителием и переходы от железистых трубочек к пластам, выстилающим полость кист.

Эпителий нефродермальный также способен давать разрастания, однако эти разрастания выражены бывают при всех прочих равных условиях значительно менее резко, чем разрастания эпи- и энтодермальных эпителиев. В условиях воспаления обычно по краям инфарктов или при эксперименте – по окружности тех или иных повреждений – можно видеть экстраканаликулярные разрастания эпителия в виде ветвящихся, обычно небольших, выростов.

Такого рода разрастания получены при впрыскивании в ткань почек и дегтя, и формалинового масла (Захарьевская, 1939). Развиваются выросты и из канальцев с нарушенной *membrana propria*, и даже из отдельных клеток, так или иначе изолированных от канальца в момент травмы (впрыскивания). Выросты не достигают больших размеров; по границе с некрозом они переходят в рост пластом и выстилают кисты подобно тому, как мы видели это при других эпителиях. В опытах Захарьевской наблюдались и разрастания эпителия лоханки. Эти разрастания очень напоминают разрастания многослойного плоского эпителия, они инфильтрируют воспаленную ткань по окружности некроза в тех местах, где некротический участок располагается вблизи эпителия лоханки.

Эпителий почек в разрастаниях всегда сохраняет свой тип – это призматический однорядный эпителий, частью с неодинаковыми по высоте клетками. Каких-либо более высоких дифференцировок в экстраканаликулярных разрастаниях и кистах он не получает.

Относительно малую склонность к инфильтрирующему росту обнаруживает и эпителий придатка яичка, как показали исследования Искры (1937), что соответствует наблюдениям и на материале человеческом. В эксперименте инфильтрирующие разрастания переходят в кисты. Эпителий в выстилающих формах имеет характер переходного и не обнаруживает тенденции к дифференцировке в многослойный плоский.

Мы произвели ряд опытов над различными эпителиями с применением различных раздражителей. Сравнивая спонтанные и экспериментально вызванные разрастания каждого отдельного вида эпителия, мы могли убедиться в их идентичности. Перед нами, несомненно, явления одного и того же порядка. Между разрастаниями в отдельных опытах с разными раздражителями, а равно и между экспериментальными и спонтанными разрастаниями

эпителия имеется, конечно, разница, но эта разница не принципиальная. Разрастания могут количественно отличаться друг от друга, но в основе своей, в своей основной морфологической характеристики они по существу одинаковы.

Естественным образом сходство между разрастаниями одного и того же эпителия, даже при различных раздражителях, больше, нежели между разрастаниями различных эпителиев, например, эпителиев эпидермального и энтодермального типа. Однако в основном и разрастания разных типов эпителиев имеют столь много общего между собой, что мы вправе рассматривать их как единое, с морфологической, по крайней мере, точки зрения, явление.

Основными признаками, вернее сказать, основной характеристикой изучаемых разрастаний является врастание эпителия в подлежащую ткань – гетеротопия эпителия и постоянное наличие в подлежащей ткани воспалительного процесса.

Итак, перед нами своеобразный вид реакции эпителия. Эта реакция является общей для разнообразных видов эпителия, наблюдается в ряде органов, характеризуется определенными общими чертами и может быть вызвана с помощью различных экзогенных факторов в тех же эпителиях, в каких она наблюдается спонтанно. Эту реакцию можно вполне отчетливо отграничить от морфологически сходных с нею явлений – от неопластических и дизонтогенетических гетеротопий эпителия. Для выяснения патологического значения этой реакции мы можем – и это необходимо – пользоваться наблюдениями над спонтанными и экспериментальными разрастаниями эпителия как над единым по своей сущности явлением.



ГЛАВА IV

О ПРЯМОМ ФОРМАТИВНОМ ДЕЙСТВИИ ЭКЗОГЕННОГО ФАКТОРА НА ЭПИТЕЛИЙ

Возможность сопоставить и экспериментальные, и спонтанные атипические разрастания настолько необходима для решения всех вопросов, которые возникали у нас по ходу изложения. Я вынужден был при рассмотрении литературного материала идти по пути анализа отдельных групп явлений. Это неизменно сводилось к своего рода деструктивной работе: обнаруживалась недостаточная обоснованность тех или других теорий, невозможность с помощью этих теорий охватить весь вопрос в целом, невозможность определить даже место изучаемого нами феномена среди других патологических явлений. Это, пожалуй, наиболее тягостно для исследователя: яркое патологическое явление оказывается невключенным в общую систему и требует поэтому какого-то особенного подхода, быть может, даже установления особенных патологических закономерностей. Конечно, при этом возникает вопрос: да так ли это? Действительно ли изучаемые нами разрастания эпителия не являются ни опухолевыми, ни регенераторными, ни воспалительными? Неужели необходимо создавать для них особенную группу явлений патологии роста?

По ходу исследований нам необходимо теперь перейти к разрешению этих вопросов или, по крайней мере, к попытке разрешения их. Я думаю, что начать эту работу необходимо с рассмотрения значения экзогенного фактора в генезе разрастаний эпителия. Этот вопрос является, несомненно, одним из основных пунктов во всем учении об атипических разрастаниях эпителия. Мы видели, что по существу все экспериментальные исследования посвящены именно значению "возбудителя". Рационально будет поэтому, пользуясь всей совокупностью изложенных уже фактов, вновь пересмотреть этот вопрос.

Анализ имеющегося в литературе экспериментального материала привел к выводу о невозможности найти какое-либо общее всем "возбудителям" свойство, которое могло бы объяснить общий для всех этих "возбудителей" эффект действия. Если перейти от экспериментальных разрастаний к спонтанным, наблюдаемым у человека, то этот вывод делается еще более обоснованным. Действительно, к огромному списку агентов, вызывающих разрастания в эксперименте, приходится добавить еще целый ряд других "возбудителей", причем диапазон различий между ними еще более увеличивается. В один ряд с шарлахротом и сульфоффрезолом становятся, как мы увидим ниже, кусочки целлоида, панцири диатомей, туберкулезные палочки, возбудители бластомикоза и сифилиса, неспецифические болезнетворные микробы, наконец, какие-то нам еще далеко не точно известные моменты, вызывающие, например, гастриты, или круглые язвы желудка, или язвы голени. Значение экзогенного фактора делается при сопоставлении всех этих данных призрачным и неуловимым, точно так же, как и специфичность его действия. И это, несмотря на такие яркие и, казалось бы, неоспоримые факты, как разница в действии чистого оливкового масла и того же масла с примесью шарлахрота. Ведь тут вывод напрашивается, как уже указывалось (Парин), сам собой и кажется неоспоримо логичным: масло без шарлахрота не вызывает разрастаний, масло с шарлахротом вызывает исключительно резкие разрастания, значит эти разрастания вызываются шарлахротом. Если, однако, расширить поле наблюдений, как это мы сделали, если охватить большее количество фактов, то подкупающая простота и ясность этого вывода, как мы уже видели, тускнеют, теряются и заменяются недоумением, тем более трудным для разрешения, чем яснее и проще казался ответ.

Это разнообразие экзогенных факторов, влекущих за собой, в конце концов, атипические разрастания эпителия, ставит, прежде всего, вопрос о том, в какой мере можно предполагать прямое формативное действие экзогенного фактора. Вряд ли возможно рассматривать здесь эту огромную проблему в целом. Понятие о "прямом формативном раздражении", выдвинутое в свое время Вирховым, встречает, вообще говоря, столь серьезное возражение (например, Вейгерта, Борста и др.), что принимать его сейчас без оговорок нельзя. Если ограничиться сферой явлений патологических, то следует признать, что мы не знаем прямого формативного

действия экзогенного фактора. Приводимые в учебниках примеры такого действия явно неудовлетворительны. Образование гигантских клеток при действии инфузорной земли, несомненно, не является результатом прямого действия панцирь на клетку и ядро, как это считал Подвысоцкий (1909). Это можно показать отчетливо при рассмотрении генеза образующейся гигантоклеточной гранулемы (Гаршин, 1927). Увеличение числа ядер в клетках эпителия при охлаждении (Фюрст, 1897), как показала Халецкая (1935, 1936), есть, несомненно, явление дистрофическое и отнюдь не свидетельствует о прямом формативном раздражении ядра температурным агентом. То же следует сказать и о действии рентгеновских лучей на тот же эпителий. Можно было бы подобрать и еще ряд примеров такого рода. Мы повсюду встречаемся с необходимостью согласиться с Вейгертом: экзогенный фактор непосредственно вызывает лишь катабиотические процессы. Биопластические же процессы возникают в результате катабиотических. Общебиологические концепции последнего времени позволяют принять только такой подход к вопросу о прямом формативном раздражителе.

Выдвинутое за последнее время учение о канцерогенных веществах не противоречит сказанному. В результате действия этих веществ возникает злокачественная опухоль. Однако это еще не говорит о прямом и непосредственном формативном действии таких веществ на клетку. Уже сам по себе длительный скрытый период свидетельствует о большой сложности всего явления в целом. Мы не знаем еще патогенеза рака при действии канцерогенных веществ, но несомненно, что от момента начала действия этих веществ на ткань до возникновения рака имеется целая цепь еще не ясных нам явлений, и признать прямое действие канцерогенных веществ на клетку уже в силу этого нельзя.

Многократно подчеркнутые множественность и разнообразие агентов, ведущих к атипическому росту эпителия, делают мысль о прямом формативном воздействии их очень мало вероятной, особенно если мы примем во внимание те общие положения, которые были только что высказаны. Эта мысль неоднократно высказывалась авторами, исследовавшими атипические разрастания, — например, Иоресом (1907) или Райтом.

Вся, так сказать, логика патологии делает наиболее вероятным непрямое действие этих веществ на эпителий и заставляет, таким образом, искать те промежуточные звенья между введени-

ем этих веществ в ткани организма и атипическим ростом эпителия, которые должны иметь место, если мы примем это непрямое воздействие.

Этот путь исследования представляется наиболее плодотворным. Уже *a priori*, идя таким путем, мы можем представить себе возможность одинакового результата при действии различных "возбудителей": самые различные агенты могут дать одни и те же повреждения, а вместе с тем и одни и те же результаты этих повреждений. Специфика агента может не играть при этом роли. Таким образом, исследование значения экзогенного фактора и вопроса о специфичности его действия, т. е. этиологическое исследование, силой вещей должно перейти в исследование последовательности и взаимосвязи, возникающих при действии этого агента изменений в тканях, т. е. в исследование патогенетическое.

ГЛАВА V

"АТИПИЧЕСКИЕ" РАЗРАСТАНИЯ ЭПИТЕЛИЯ И ВОСПАЛЕНИЕ

Анализируя действие каждого из агентов, вызывающих атипичные разрастания эпителия на организм, мы непременно сталкиваемся с одним процессом, наблюдаемым, как правило, при разрастаниях эпителия. Этот процесс – воспаление. Оно, как мы видели, наблюдается и при спонтанных, и при экспериментальных разрастаниях эпителия, и мы вынуждены были рассматривать его как характерную черту, всегда сопутствующую этим разрастаниям.

Мысль о том, что в основе атипических разрастаний эпителия лежит воспалительный процесс, напрашивается сама собой именно ввиду постоянного сочетания разрастаний и воспаления.

Быть может, воспаление и является тем "общим", что вызывает в свою очередь одинаковые разрастания эпителия при действии самых различных агентов. Таким образом, ставится на очередь вопрос о значении воспаления в генезе атипических разрастаний эпителия.

Во всяком случае, если ставить себе задачей действительно тщательный анализ генеза разрастаний эпителия, то обойти вопрос о значении при этом воспаления нельзя именно ввиду постоянного сочетания этих двух процессов. Однако положение, согласно которому воспаление играет роль в генезе атипических разрастаний эпителия или даже – более конкретно – вызывает разрастания эпителия, взятое в таком общем виде, не может считаться удовлетворительным и разрешающим вопросы, возникающие при изучении всего феномена. Мы это уже видели при рассмотрении неудачной попытки Мейера (1908). Несомненно, что воспаление может вызывать любой агент, любое вещество при введении его в ткань, если при этом возникает какое-нибудь повреждение. Несомненно, что воспаление возникает столь часто, что если бы оно, *вообще*

говоря, вызывало разрастания эпителия, то последние наблюдались бы значительно чаще.

Несомненно, далее, что вся приведенная выше критика (Фишер, Парин) взглядов Мори и Мейера правильна, поскольку эти взгляды были высказаны именно в такой общей форме. Вопрос требует, таким образом, значительно более углубленного анализа и накопления новых фактов.

Я думаю, что этот анализ нужно начать прежде всего с исключения действия экзогенного фактора на эпителий. В самом деле, в любом опыте с атипическими разрастаниями эпителия в ткани всегда имеется этот экзогенный фактор. Множественность и разнообразие этих факторов, как мы видели, делают сомнительным прямое действие их на эпителий, но все же начисто исключить действие "раздражителя" на эпителий, если этот раздражитель остается в очаге воспаления, формально не представляется возможным. Опыт можно считать чистым лишь в том случае, если мы совершенно исключим прямое действие на эпителий экзогенного фактора.

Для этого необходимо вызвать воспаление таким образом, чтобы агент, его "вызывающий", при дальнейшем развитии воспалительного процесса отсутствовал бы в тканях. Это, конечно, вполне возможно и достижимо. Нужно считать справедливым и вполне оправданным взгляд Вейгерта, согласно которому воспаление вызывается не самим по себе экзогенным агентом, не каким-либо прямым воздействием внешнего фактора, а теми повреждениями, которые это воздействие в тканях вызывает. Воспаление есть реакция на повреждение, а не непосредственно на экзогенный фактор.

Исходя из этих соображений, мы поставили опыт с введением в ткани формалина (Гаршин и Шабад). Формалин был избран в качестве повреждающего вещества потому, что имелась гарантия очень быстрого превращения его в щелочных соках организма в вещества, легко удаляемые из тканей и во всяком случае уже не вызывающие воспаления.

В качестве объекта мы выбрали легкие из того расчета, что здесь имеется наиболее достижимая возможность вызывать воспалительный процесс в непосредственной близости к эпителию, что представлялось нам существенно важным. Опыты предыдущих работ Шабада и моих показали, что эпителий бронхов относитель-

но легко дает атипические разрастания; это также повлияло на выбор органа для опыта. Мы вводили 10% раствор формалина шприцем непосредственно в ткань легкого кролика уколом через межреберье.

Формалин вызывает некроз ткани легкого. Вокруг некротического очага развивается воспалительный процесс, очень быстро ведущий к ликвидации всего очага. К 6–8-му дню вокруг некротического участка образуется довольно широкая зона грануляционной ткани, врастающей в центральный очаг некроза. Процесс заживления идет быстро, и уже к 13–15-му дню весь участок оказывается замещенным богатой клетками фиброзной тканью.

Уже эта быстрота заживления говорит об отсутствии в очаге в течение воспалительного процесса агента, его вызвавшего. Заживление, несомненно, затянулось бы, если бы в тканях сохранилось столь резко действующее на них вещество, как формалин.

В ряде опытов мы могли наблюдать в воспалительной зоне ярко выраженные разрастания эпителия. Они, несомненно, исходили из бронхов. Эпителий бронхов в этих местах находился в состоянии пролиферации, он имел вид переходного и мало дифференцированного многослойного плоского. Цуги его инфильтрировали воспаленную ткань. Наибольшего развития инфильтративные разрастания эпителия достигли к 8-му дню, т. е. ко времени максимума развития грануляционной ткани. Вместе с превращением грануляционной ткани в рубцовую прекращался и инфильтрирующий рост эпителия. Вместе с этим эпителий проделывал свою обычную дифференцировку и из мало дифференцированного многослойного плоского превращался в обычный мерцательный бронхиальный эпителий, как это уже было показано мной. Цуги инфильтративных разрастаний превращались в кисты и ходы, выстланные бронхиальным эпителием.

Эти опыты убедили нас в том, что разрастания эпителия могут возникать при воспалительном процессе совершенно безотносительно к действию на эпителий экзогенного фактора под влиянием одного лишь воспалительного процесса как такового.

Само течение разрастаний говорило с особенной отчетливостью о значении воспалительного процесса для разрастаний эпителия. Они достигают максимума развития в дни наиболее резко выраженного воспаления. Рост эпителия затихает при затихании воспаления.

Недостатком этого опыта в известном отношении явилась, однако, именно краткость его. Уже в силу этого мы не могли ожидать здесь количественно резко выраженных разрастаний. Поэтому явилась мысль затянуть опыт, не меняя его сущности. Мне казалось это достижимым при комбинации формалина с маслом. Таким образом возник тот препарат, с которым мы уже познакомились раньше, препарат, названный нами условно "формалиновым маслом" (см. работы Гаршина, Чурбанова, Халецкой, Захарьевской). Я рассчитывал, что после введения такого масла в ткань формалин окажет свое некротизирующее действие и затем перейдет в инактивные соединения, а масло, оставаясь в тканях как инородное тело, изменит течение воспалительного процесса на более длительное.

Опыт в известной мере оправдал мои ожидания. Действительно, воспалительный процесс при формалиновом масле несколько затягивается, так как вокруг капель масла развивается типичная олеогранулема – процесс, идущий более длительно, чем простое рассасывание некротических масс и замещение некротического очага фиброзной тканью. Опыты были поставлены на ушах кроликов, на желудке, слюнной железе и на почках. Я уже сообщил о результатах некоторых из них. Здесь следует упомянуть лишь об опытах на крольчих ушах. Оказалось, что приготовленный нами препарат "вызывает" резко выраженные атипические разрастания эпителия, совершенно не уступающие в некоторых случаях фишеровским. Если следовать логике многочисленных авторов, вызвавших разрастания с помощью различных веществ, начиная с шарлахрота, то придется признать и формалин активным возбудителем роста эпителия – положение в достаточной мере абсурдное, тем более что можно быть уверенным, что через самое короткое время после введения формалинового масла под кожу формалин исчезает. Некроз, вызываемый формалиновым маслом, обуславливает воспалительный процесс, эпителий растет лишь в зоне воспаления. Прекращается воспаление, – прекращается и рост эпителия. Роль воспаления в происхождении разрастаний эпителия обрисовывается отчетливо.

Необходимо привести еще один опыт, в котором роль воспаления в генезе разрастаний эпителия исключительно резко выражена и в то же время роль экзогенного фактора (в качестве прямого раздражителя), несомненно, равна нулю. Я имею здесь в виду замечательные опыты Лазаренко (1934).

Автор трансплантировал кусочки различных желез (слюнная, поджелудочная, печень, желудок, почка), но не обычным способом, а по оригинальной методике, вызывая воспалительный процесс на том месте, куда трансплантировались кусочки. Для этого подлежащий пересадке орган измельчался так, как это делается при культивировании тканей *in vitro*. Измельченный орган перемешивался с очень мелкими кусочками целлоида, и полученная кашица вводилась в подкожную клетчатку. На месте введения развивался естественным образом воспалительный процесс, вызванный инородными телами – кусочками целлоида. Кусочки пересаженной ткани оказывались, таким образом, окруженными воспалительным инфильтратом. Центральные части кусочков при этом отмирают, в периферических же происходит мобилизация камбимальных элементов желез, образуются тяжи и трубки из эпителия, врастаящие в окружающую воспаленную ткань. В трансплантатах из слюнной железы эти тяжи растут по направлению к целлоидновым кусочкам и окружают их в конце концов. В трансплантатах из других испробованных автором органов такой тенденции роста не наблюдалось – и эпителиальные цуги и трубки врастали в воспалительный инфильтрат, но не обрастили в дальнейшем кусочков целлоида. Рост эпителия всегда был ограничен пределами воспалительного инфильтрата. Оказалось далее, как пишет автор, что "рост эпителиальных пластов, трубок и тяжей возможен только при наличии молодой соединительнотканной основы и что он неизбежно прекращается с наступлением определенной стадии дифференцировки его соединительнотканной подстилки". Прекращение роста наступает через 10–20 дней после имплантации.

Лазаренко заканчивает свою статью следующими словами: "Распространение растущих эпителиальных образований имеет весьма тесную связь с процессами, происходящими в окружающей соединительной ткани и, может быть, в известной степени регулируется организмом при посредстве этой последней. Так, с наступлением определенной стадии зрелости соединительной ткани рост эпителиальных образований прекращается, и устанавливается какое-то равновесие между этими тканями". Лазаренко опубликовал лишь краткое сообщение, имеющее характер предварительного. Несомненно, что значение его исследований очень велико. Они вскрывают с большой ясностью вопрос о взаимоотношениях эпителия и соединительной ткани. В настоящий момент по ходу

нашего исследования мне особенно важно отметить связь разрастаний эпителия с воспалительным процессом. Несомненно, что здесь роль играет сам по себе воспалительный процесс, а не экзогенный фактор – кусочки целлоида. Никакими хемотактическими свойствами эти кусочки не обладают – этих свойств не заметил никто, хотя с целлоидовыми инородными телами работают гистологи уже более 40 лет. Ни про какие аттраксины, исходящие от этих кусочеков целлоида, не может быть и речи. Да, кстати сказать, растут по направлению к кусочкам целлоида лишь цуги эпителия слюнной железы, а трубочки из других желез растут прямо в клеточный инфильтрат.

В опытах Лазаренко инфильтрирующий рост эпителия обусловлен воспалением как таковым, а не экзогенным фактором. Этот вывод необходимо принять без оговорок. Какова именно роль воспаления, что именно в сложном комплексе воспалительных явлений играет при этом роль – этот вопрос иной, но факт остается фактом – *не экзогенный агент вызывает рост эпителия в опытах Лазаренко, а воспаление само по себе*.

Я думаю, что приведенных примеров достаточно для того, чтобы установить следующее положение: воспалительный процесс может обуславливать атипические разрастания эпителия.

Надо считать такую возможность вполне доказанной. При дальнейшем анализе мы сталкиваемся с неотступным вопросом: почему же далеко не всегда эта возможность осуществляется? Почему не при каждом воспалении развиваются разрастания эпителия? Мы видели, что именно эти вопросы служили главными аргументами против теории Мейера и Мори.

В нашем анализе мы перешли к исследованию патогенеза разрастаний. Очевидно, и к разрешению поставленных только что вопросов нужно подойти с точки зрения патогенетической. Установим, прежде всего, факт, не встречающий, по-видимому, возражений. При всяком *выраженном* воспалении, если оно протекает в достаточной близости к эпителию, наблюдается пролиферация клеток эпителия. Эта пролиферация ведет к накоплению клеток в эпителиальном пласте. В коже мы наблюдаем это повседневно: над очагами воспаления эпителий утолщен, в нем увеличено количество митозов. Исключением являются, с одной стороны, те виды воспаления, где в картине преобладают деструктивные процессы – эпителий в таких случаях подвергается также дистро-

физическими процессам, и явления пролиферации или отсутствуют, или маскируются. С другой стороны, мы нередко отмечаем отсутствие пролиферации эпителия в тех случаях, когда воспаление идет очень торpidно; нередко, например, над лепрозными гранулемами эпителий даже истончен, то же наблюдается при некоторых формах волчанки.

Но при выраженном воспалении пролиферация клеток эпителия наблюдается всегда. На это указывает, между прочим, и Фишер. Для разных эпителиев это ведет к разным последствиям. Эпителий кожи утолщается. Быстрая смена клеток сальных желез ведет к замене пенистых клеток их недифференцированными клетками многослойного плоского эпителия. В бронхах при пролиферации базальных клеток призматический мерцательный эпителий превращается в "переходный", в недифференцированный многослойный. В желудке, несомненно, в связи с тем же железы дна превращаются в мукоидные железы Штёрка. Для нас важно, что при этом эпителий меняется, оставаясь на месте: в силу одной лишь пролиферации он еще не дает погружного роста в прямом смысле слова. Однако даже для того, чтобы осуществился этот вид непогружной пролиферации эпителия, необходимо одно обстоятельство – близость эпителия к очагу воспаления

Еще более существенна эта близость для возникновения атипических разрастаний эпителия. Можно совершенно категорически утверждать, что врастание эпителия вглубь происходит лишь в том случае, если воспалительный процесс разыгрывается в непосредственной близости к эпителию. Все экспериментальные работы по фишеровским разрастаниям служат прямым доказательством этого положения. Все авторы утверждают, что для получения разрастаний необходимо впрыскивать раздражитель под большим давлением, так, чтобы он был как можно ближе к эпителию. Но ведь это же и обуславливает близость воспаления к эпителию. Можно избрать любой из тех процессов, при которых наблюдаются особенно выраженные разрастания эпителия, допустим – туберкулез кожи или гортани, при них разрастания наблюдаются только там, где непосредственно под эпителием имеется бугорок или клеточная инфильтрация. Если бугорок лежит хоть немного глубже – разрастаний нет. Это можно проследить на любом препарате.

Только что установленная закономерность является, однако, так сказать, односторонней. Можно утверждать, что разрастания получаются лишь при условии близости воспалительного очага к эпителию. Обратное положение, однако, не всегда верно: не всегда при непосредственной близости воспалительного очага к эпителию возникают атипические разрастания. Наблюдение показывает, например, что при воспалительном отеке сосочкового слоя кожи идет пролиферация эпителия, но нет врастания эпителия в подлежащую ткань. Вследствие пролиферации фолликулы могут, как мы видели, увеличиваться и растягиваться, и вследствие этого глубже вдавливаться в дерму, образуя таким образом разрастания первого типа (первую фазу разрастаний по Захарьевской), но это еще не атипические разрастания эпителия, это еще не тот инфильтрирующий рост, который характерен для изучаемых разрастаний. Такого рода роста при одном воспалительном отеке не наблюдается.

Уже из этого наблюдения видно, что определенное значение имеет в изучаемом процессе *характер* воспалительных изменений. Идя дальше по линии анализа явлений, сопровождающих разрастания эпителия, мы должны, таким образом, остановиться и на этой стороне вопроса.

Большое значение в этом смысле имеют наблюдения над туберкулезными поражениями кожи и слизистой гортани. Ценность этих объектов в том, что *при одном и том же возбудителе* воспаления – туберкулезной палочке – воспалительный процесс может протекать различным образом. Сопоставляя изменения подлежащей ткани с изменениями в эпителии, нетрудно увидеть, что между ними существует совершенно определенная зависимость. Разрастания эпителия и именно разрастания, инфильтрирующие подлежащую ткань, наблюдаются лишь при наличии *непосредственно* под эпителием клеточной инфильтрации. Там, где клетки воспалительного инфильтрата непосредственно соприкасаются с клетками эпителия, последние претерпевают весьма примечательные изменения. Я уже упоминал о них, описывая изменения при волчанке кожи или при туберкулезе гортани. Необходимо, однако, еще раз остановиться на этих изменениях. При непосредственном соприкосновении с инфильтратом строение эпителия меняется. В этих местах мы уже не видим резкой базальной границы эпителия, его базальные клетки изменены, палисадное строение их нарушено. Вместо высоких клеток с небольшими и относительно

компактными ядрами мы видим по границе с воспалительным инфильтратом светлые крупные клетки с крупными пузырчатыми ядрами. Они вдаются в воспалительный инфильтрат, проникают в него в виде различной величины цугов, вдвигаются между клетками инфильтрата, образуя нередко сетевидные фигуры. Точно так же построены выросты эпителия и в опытах Фишера; и здесь мы видим врастания в воспаленную ткань цугов из крупных индифферентных клеток эпителия. То же самое наблюдается при разрастаниях эпителия бронхов. Передовая часть выроста построена из описанных крупных клеток. Их нельзя равнять с клетками шиповатого слоя – они обычно тесно прилежат друг к другу, часто не имея между собою щелевидных пространств и мостиков. По типу своему они идентичны тем передовым клеткам растущего при регенерации эпителиального пластика, которые можно назвать клетками регенераторной бластемы. Наблюдение показывает, что это, несомненно, так и есть. Эти клетки в дальнейшем дифференцируются, из них образуется, в конце концов, типично построенный эпителий. Итак, при соприкосновении с воспалительным клеточным инфильтратом происходит раздифференцировка эпителия и врастание его в подлежащую ткань. Наблюдение показывает, что такие изменения происходят не только в эпидермальном эпителии, но и в эпителиях других типов. Эпителии энтодермальные также теряют свою дифференцировку и врастают в воспалительный инфильтрат в виде тяжей и трубок из раздифференцированных клеток (ср., например, данные Лазаренко и нашей лаборатории), то же наблюдается и на других эпителиях (почки, придаток яичка).

При наличии каких же клеток воспалительного инфильтрата наблюдается это явление? Наши данные позволяют утверждать, что в первую очередь это – клетки гистиоцитарного ряда и затем – лимфоидные мелкие клетки, то, что патологоанатомы часто называют "мелкоклеточной инфильтрацией".

Присматриваясь к препаратам, окрашенным по Маллори и к импрегнированным серебром по Футу, мы неоднократно могли убедиться в том, что *прорастания эпителия вглубь ткани происходят лишь в тех местах, где под эпителем нет никаких волокнистых структур*. Можно найти – и это наблюдается постоянно – такие места, где клеточно инфильтрированная подэпителиальная ткань отделена от эпителия тончайшей фиброзной прослойкой. Роста эпителия в подлежащую ткань в таких местах, как

правило, нет. Эпителий растет лишь тогда, когда подэпителиальные волокнистые структуры инфильтрированы клетками, непосредственно прилежащими к базальным клеткам эпителия.

Помимо этого, наблюдения показывают, что эпителий никогда не врастает в фиброзную ткань, даже молодую, богатую клетками. Если под эпителием лежит слой фибробластов – роста эпителия нет. Я никогда не видел исключений из этого правила.

Все эти выводы можно сделать, наблюдая различные объекты и различные формы воспалительных процессов; так, например, мы видели это на примерах гранулетуберкулем и фибротуберкулем гортани. Особенno показательным в этом отношении является последовательное изучение зависимости разрастаний эпителия от различных фаз воспалительного процесса. Это возможно проследить с полной отчетливостью, конечно, только в эксперименте. Можно взять любой из агентов, вызывающих разрастания эпителия, и на любом опыте убедиться, что пролиферация эпителия и образование инфильтрирующих атипичных разрастаний длится лишь до тех пор, пока идет воспаление. Можно даже точнее определить момент прекращения разрастаний: рост эпителия прекращается при начале развития фиброзной ткани в том воспалительном очаге, который развивается на месте впрыскивания "раздражителя". В фишеровских опытах это обычно олеогранулема, так как в качестве растворителя употребляют обыкновенно масло.

Этот момент – начало развития фиброзной ткани в воспалительном очаге – обусловливает собой прекращение пролиферации эпителия не только в опытах с кожей, но и во всех решительно опытах с какими бы то ни было эпителиями. Что касается "возбудителя", то он может в это время быть налицо в воспалительной ткани, однако это ни в какой мере не влияет на прекращение роста эпителия. Следует даже сказать сильнее: примененный агент *всегда* находится в ткани в момент прекращения роста эпителия, за исключением, конечно, опытов с формалином или им подобным, и, несмотря на это, влияния на эпителий не оказывает. Можно найти места, где агент после прекращения воспалительного процесса отделен от эпителия лишь тончайшей фиброзной пластинкой, однако эпителий остается совершенно спокойным. Можно было бы думать, что прекращение предполагаемого действия агента на эпителий зависит от каких-то изменений, происходящих в агенте

вследствие некоторой его, так сказать, инактивации в тканях организма. Удивительным образом эта инактивация происходит аккуратно в момент прекращения воспаления или, точнее, как говорит Лазаренко: "с наступлением определенной стадии зрелости соединительной ткани".

Обсуждая вопрос о значении изменений в воспалительном очаге для прекращения инфильтративного роста эпителия, пытаются иногда объяснить это прекращение следующим образом. Фиброзная ткань, развившаяся к концу воспаления, изолирует агент от эпителия, поэтому прекращается действие агента на эпителий – и тем самым рост эпителия. Собственно говоря, это не объяснено, так как при этом дело сводится к следующей логической операции. Констатируют факт: "отделенный фиброзной тканью возбудитель не действует на эпителий" и приводят в качестве объяснения *того же* факта: "так как он отделен от эпителия фиброзной тканью". Заключение весьма малоубедительно, ибо никаких других доказательств того, что отделение формативного раздражения от эпителия зависит от изоляции действия этого агента фиброзной тканью, у нас нет. Припомним, кроме того, что в ряде случаев мы даже не можем приписывать "возбудителю" и самих свойств формативного раздражителя, как это следует из опытов Лазаренко с целлоидиновыми кусочками или из моих – с формалином.

К рассмотрению того же вопроса мы можем подойти еще одним довольно оригинальным путем. Я имею в виду свои опыты с инфузорной землей. Ряд авторов показал, что с помощью этого средства получить разрастания эпителия не удается (Ручинский, Парин). Действительно, при введении под кожу уха кролика инфузорной земли разрастаний эпителия не получается. Однако мне удалось подметить, что эти разрастания возникают в том случае, если эпителий проникает в гигантоклеточную гранулему по раневому каналу, нанесенному иглой.

Исследуя более подробно зависимость разрастаний эпителия от цикла изменений, разыгрывающихся при введении под кожу инфузорной земли, я мог констатировать следующее. Вслед за впрыскиванием взвеси в подкожной клетчатке после некроза разыгрывается воспалительный процесс. В эпителии при этом можно видеть пролиферацию клеток, ведущую, как обыкновенно, к утолщению слоя его. Эта пролиферация, однако, очень быстро замирает. В воспалительном очаге в это время отек быстро спадает, так

же быстро вокруг всего очага начинает развиваться капсула сначала из фибробластов, а затем, при созревании их, и из коллагенной ткани. Исходя из той мысли, что роста эпителия нет, если под ним имеется фиброзная ткань, если она отделяет его от воспалительного очага, я попробовал делать клиновидные иссечения из гранулемы. Я рассчитывал, что при заживлении получающейся при этом раны эпителий может нарасти на собственно гигантоклеточную гранулему. В ряде случаев так и случилось. Мне удалось привести в соприкосновение эпителий с гигантскими клетками гранулемы и вместе с этим получить прекрасно выраженные разрастания, инфильтрирующие ткань гранулемы. Факт был налицо: при непосредственном соприкосновении с клетками гранулемы эпителий давал выраженные атипические разрастания.

Вопрос о значении в этом опыте формативного раздражения стоит несколько своеобразно. По Подвысоцкому (1909), пролиферативный эффект со стороны соединительной ткани обуславливается частью химическими воздействиями кальциевых и фосфорных соединений инфузорной земли, частью же непосредственным чисто физическим действием острых игл и панцирей диатомей на ядро клетки. Объяснение вряд ли удовлетворительное. Мы не знаем, в сущности, доказательств тому, чтобы фосфорные и кальциевые соединения вели к таким местным эксцессам роста. Это – с одной стороны, а с другой – можно с точностью утверждать, что всякая клетка, в которую попадает при впрыскивании игла инфузорной земли, просто-напросто гибнет от такого "раздражения". В первые дни отложения иглы инфузорной земли лежат в некротизированной ткани. Панцири и иглы попадают в клетки вторично, захватываются макрофагами, причем, как показало детальное исследование Захарьевской, при образовании гигантских клеток дело идет о слиянии макрофагов, а совсем не о делении ядер, будто бы раздражаемых острыми иглами. Гигантские клетки инородных тел есть результат слияния клеток, а не следствие размножения "раздражаемых" ядер. Далее, гигантоклеточная гранулема Подвысоцкого совершенно идентична другим гранулемам инородных тел, вызванным чем угодно, будь то нити шелка, споры ликоподия, капли масла (олеогранулема), даже пузыри газа (пневматозы кишок, мочевого пузыря, влагалища). В двух последних случаях говорить о твердости и остроте инородного тела (масло, газ) не приходится.

По отношению к эпителию физическое раздражение со стороны игл инфузорной земли как момент, вызывающий рост, просто отсутствует. Эпителем в моих опытах врастает в гранулему между клетками, захватившими панцири; в соприкосновение же с этими иглами и панцирями во время пролиферации не приходит. Такое соприкосновение может в дальнейшем наступить, но это произойдет уже вторично и значительно позднее (по ходу процесса) возникновения самого по себе роста эпителия. Кроме того, даже находясь внутри эпителиальной клетки, иглы инфузорной земли не вызывают деления ни всей клетки, ни ядра. Таким образом, формативное раздражение, исходящее от инфузорной земли, по отношению к эпителю места не имеет. Эпителем врастает в гранулему Подвысоцкого не под влиянием экзогенного фактора. Несомненно, ведущую роль при разрастаниях эпителия в гигантоклеточной гранулеме играют изменения в подэпителиальной ткани. Эпителем дает инфильтрирующий рост в гигантоклеточную гранулему и не растет в фиброзную ткань.

Если подытожить все сказанное до сих пор о значении воспалительного процесса в генезе разрастаний эпителия, то получается в общем следующее.

Воспалительный процесс всегда наблюдается при атипичных разрастаниях эпителия. Сам по себе он, безотносительно к прямому действию раздражителя на эпитетий, может вызвать атипичные разрастания эпителия. Эта возможность осуществляется лишь при условии непосредственной близости воспалительных изменений в соединительной ткани к эпителию.

Ведущую роль при этом играет характер воспалительного процесса. Воспаление, протекающее с преобладанием деструктивных и экссудативных процессов, не ведет к разрастаниям эпителия.

На известной стадии пролиферативного воспаления при известной степени созревания грануляционной ткани, именно при пролиферации фибробластов и развитии коллагеновых волокон, инфильтрирующий рост эпителия прекращается. Этим определяется и значение темпа развития воспалительного процесса для возникновения инфильтрирующего роста эпителия. Если упомянутые выше процессы созревания соединительной ткани произойдут быстрее, чем создастся непосредственная близость эпителия к воспалительному клеточному инфильтрату, атипичные разрастания эпителия не разовьются. Чем скорее наступают эти явления созревания, тем

скорее приостанавливается пролиферация эпителия. Таким образом, разрастания эпителия будут тем более выражены, чем длительнее будет пролиферативная фаза воспаления.

Таковы выводы, к которым мы приходим при рассмотрении роли воспалительного процесса в генезе атипических разрастаний эпителия.

Что же эти выводы дают для суждения о значении экзогенного фактора и тем самым о значении "специфичности" этого фактора в вопросе о происхождении атипических разрастаний эпителия?

Прежде всего: эти выводы еще и еще раз опровергают значение *прямого* воздействия экзогенного фактора на эпителий и *прямое* возбуждение процессов роста эпителия экзогенным фактором. Если их соединить с приведенными выше опровержениями такого прямого действия, основанными на рассмотрении действия разнообразных веществ, на сравнении этих веществ между собой, на сопоставлении их свойств, если принять во внимание возможность образования и развития разрастаний эпителия при заведомом отсутствии экзогенного возбудителя в очагах воспаления, то отрицание прямого формативного воздействия внешнего фактора на эпителий становится в достаточной мере обоснованным.

В какой же мере эти выводы объясняют "специальность" действия разнообразных агентов, вызывающих разрастания эпителия? Фишер писал, что если бы воспаление действительно играло роль в генезе разрастаний эпителия, то эти разрастания были бы банальным явлением, чего на самом деле нет. Но мы видим, что отнюдь не всякое воспаление вызывает разрастания. Можно с полным правом говорить, что *разрастания эпителия возникают при определенной специфической комбинации воспалительных явлений, при определенной локализации воспаления по отношению к эпителию, при определенном темпе развития воспалительного процесса*. Сочетание всех этих условий отнюдь не так банально и обыкновенно. "Специальность" следует искать именно здесь, а не в свойствах самого по себе "возбудителя".

Парин ставит вопрос вполне конкретно. Различные вещества (масло, парафин, гуммиарабик), введенные под кожу уха кролика, вызывают воспаление, но без атипических разрастаний эпителия. Прибавка к ним шарлахрота обусловливает появление разрастаний, "откуда прямой логический вывод, что шарлахрот является

настоящим раздражителем". Парин просмотрел, что воспаление, вызываемое одним маслом, отличается от воспаления, вызываемого маслом с шарлахротом. Отличается и по клеточной картине, и по темпу развития, и по длительности. То же самое следует сказать и про парафин.

Фаза клеточной пролиферации длится при примешивании к растворителю шарлахрота дольше, пролиферация интенсивнее. Так что при "прямом логическом выводе" автор не учел, что в опыте с шарлахротом новым является не только прибавка этой краски к маслу или парафину, но и самый характер воспаления. Поэтому сводить всю разницу эффекта этих параллельных опытов на прямое действие одного лишь шарлахрота без анализа других изменений, вызываемых прибавкой краски, нельзя.

"Специфичность" действия шарлахрота и других веществ лежит в особенности воспалительного процесса, ими вызываемого. И притом не только в морфологии его, но и в динамике – в темпе смены изменений.

Парин неправ, когда он полагает, что если бы воспаление представляло причину эпителиальных разрастаний, "то прибавление к маслу веществ, способных вызвать бурное воспаление, могло бы значительно усилить степень эпителиальных разрастаний".

Именно при тех бурных воспалениях, которые вызывал автор прибавлением кротонового масла и скипидара, мы *не должны*, мы не вправе ожидать усиления разрастаний эпителия. Прав Маршан, когда он пишет, что именно при остром и особенно при гнойном воспалении поверхностный эпителий остается пассивным. Это мы наблюдаем повседневно.

Все приведенные факты и выводы из них заставляют прийти к отрицанию прямого действия экзогенного фактора в качестве причины, вызывающей непосредственно атипические разрастания эпителия. Это отнюдь не значит, что следует вообще отрицать роль экзогенного фактора в этом явлении. Внешнее воздействие, несомненно, играет при этом роль, и притом роль значительную, но *не непосредственную*. Значение внешнего фактора в том, что он вызывает воспалительный процесс определенного характера, процесс, при котором создаются условия для возникновения разрастаний эпителия.

Мы подходим здесь к большому и трудному вопросу о специфичности реакции (я разумею специфичность морфологическую).

При этом можно в известной мере воспользоваться параллелью со специфическими воспалительными соединительноткаными реакциями.

Можно ли искать причины специфичности пролиферативных воспалений, включая сюда и инфекционные гранулемы, и гранулемы, вызванные инородными телами, только в свойствах агентов, эти воспалительные процессы вызывающих? Роль возбудителя здесь, несомненно, очень велика, но не она одна решает дело. "Бугорковая" гранулема вызывается не только туберкулезной палочкой, но и спирохетой сифилиса, и инородным телом, и рядом инфекционных возбудителей. Для банальной пролиферации соединительнотканых клеток количество "возбудителей" еще шире. Несомненно, в пролиферативной реакции в этом случае играет роль целый ряд моментов, отделяющих непосредственное действие агента от конечных результатов. Эта отдаленность действия экзогенного фактора еще больше для пролиферативной реакции эпителия. И мы вправе акцентуировать более близкие условия возникновения разрастаний эпителия как причину их возникновения. Воспалительный процесс, его свойства, его характер, темп его развития и течения ближе и прямее объясняют нам генез атипических разрастаний, чем свойство возбудителя, вторично и очень отдаленно вызвавшего эти разрастания.

Учитывая это значение воспалительного процесса, мы вправе и разрастания эпителия считать воспалительными в смысле их постоянной зависимости от воспалительного процесса.

ГЛАВА VI

О БИОЛОГИЧЕСКОМ (ПАТОЛОГИЧЕСКОМ) ЗНАЧЕНИИ "АТИПИЧЕСКИХ" РАЗРАСТАНИЙ ЭПИТЕЛИЯ

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ "АТИПИЧЕСКИХ" РАЗРАСТАНИЙ ЭПИТЕЛИЯ

Установление зависимости разрастаний эпителия от воспалительного процесса не решает, однако, основного вопроса, стоящего перед нами: каково же биологическое (патологическое) значение этих разрастаний? Было бы в известной мере односторонним считать изучаемые нами разрастания воспалительными *только* на основании изучения генеза их и установления их зависимости от воспалительного процесса. Можем ли мы считать эти разрастания воспалительной реакцией? Можно ли включать их в число явлений, из которых складывается воспалительный процесс? Очевидно, от ответа на эти вопросы зависит в значительной мере и установление биологического значения разрастаний. Если мы ответим на них положительно, то тем самым решится и вопрос о значении разрастаний; отрицательный же ответ покажет, что они являются лишь каким-то побочным явлением при воспалении и заставит искать значение их в чем-то другом.

Какие же явления можно и следует относить к числу воспалительных реакций? Для решения этого вопроса следует обратиться к определениям понятия о воспалении.

Сделать выбор из огромного числа определений понятия о воспалении дело нелегкое. Я не имею, конечно, возможности привести здесь критический анализ существующих определений. Вряд ли имеется из них хотя бы одно, исчерпывающим образом определяющее это понятие. С этим приходится считаться, так как трудность биологических определений в значительной мере лежит в огромной сложности биологических явлений.

Я буду пользоваться в дальнейшем рассмотрении определениями, даваемыми такими глубокими знатоками вопроса, как Маршан (1924) и Фишер-Вазельс. Эти определения, несмотря на разницу формулировки, в достаточной мере близки друг к другу.

Маршан дает следующее определение: "Мы понимаем под термином "воспаление" "воспалительный" ряд местных процессов в сосудах и тканях, которые протекают каузально закономерным образом вслед за воздействием вредностей механического, физического, химического и инфекционного характера и в благоприятных случаях ведут к устраниению повреждения и тем самым к выздоровлению".

Этим определяется, по автору, биологическое значение воспалительного процесса.

Фишер дает несколько более усложненное определение. "Воспаление, — пишет он, — есть сумма всех местных реакций сосудисто- и опорно-тканевого аппарата на местное повреждение ткани. Эти реакции покоятся на первичной переваривающей способности опорных субстанций, в особенности мезенхимы, и ведут к прямому воздействию на повреждения тканей, а часто и самых вредностей; они ведут к очищению тканей от всех вредных веществ".

Фишер в своем определении устраняет тот телеологический привкус, который имеется в определении Маршана. Оба определения не являются, конечно, вполне исчерпывающими и вполне точно определяющими понятие; все же мы можем ими пользоваться в наших дальнейших построениях.

Нетрудно видеть, что хотя эти определения и носят главным образом функциональный характер, однако они не лишены известных черт "определения по признакам". Это особенно относится к определению Фишера. Оба определения рассматривают воспаление с функциональной стороны как сумму реакций, ведущих к очищению тканей от повреждений. Это основное, так сказать, "функциональное", ядро этих определений.

Фишер ограничивает эти реакции только реакциями "сосудисто- и опорно-тканевого аппарата", употребляя этот термин вместо "сосудисто-соединительнотканый аппарат" или вместо терминов "мезенхима" и "мезодерма" для того, чтобы включить в число воспалительных реакций и реакции эктодермальной глии.

Он считает возможным причислить к воспалительному процессу лишь реакции сосудисто-соединительнотканного аппарата и отрицает участие в воспалении, как таковом, паренхимы органов и выстилающего эпителия. Справедливость этого положения Фишера доказывается следующим.

При воспалениях самого разнообразного рода в самых различных органах всегда имеется один и тот же комплекс явлений, и поэтому мы должны, согласно автору, при определении понятия воспаления "вылущить" основные общие процессы этого комплекса. Реакции каждой специфической паренхимы различны и не представляют собой чего-либо общего и типического для всякого воспаления. Помимо этого, многочисленные и важнейшие воспалительные процессы часто протекают и вообще без всякого участия паренхимы и разыгрываются только в сосудисто-соединительнотканном аппарате. Таковы гнойные перитониты, плевриты, перикардиты и менингиты, флегмоны и панариции. Во всех этих процессах воспаление разыгрывается только в соединительной ткани и, несмотря на это, никто не станет сомневаться, действительно ли это воспалительные процессы, несмотря на отсутствие реакций паренхимы. Таким образом, реакции паренхимы совершенно не характерны для воспаления.

На втором пути своих доказательств Фишер рассматривает участие различных тканей в воспалительном процессе с точки зрения чисто функционального определения понятия воспаления. "При воспалительном процессе, — пишет он, — дело идет о прямом воздействии реакций организма на локальные повреждения тканей". Эти реакции ведут к очищению тканей от чуждых веществ, от последствий повреждений. Автор совершенно справедливо указывает, что такое установление функции воспалительного процесса не несет в себе ничего телеологического. Воспаление может быть вредным для всего организма, может быть и полезным, но в обоих случаях функция его одинакова.

По мнению автора, эту функцию несет лишь сосудисто-соединительнотканый аппарат. Он пишет, что отек, экссудация, разнообразные воздействия лейкоцитов, гиперемия, фагоцитоз, демаркирующее нагноение с расплавлением ткани и отторжением мертвых частей, все это — воздействие сосудисто-соединительнотканного аппарата непосредственно на поврежденную ткань. То же относится и к пролиферативным процессам. По мнению автора,

только мезенхимальные клетки врастают в большом масштабе в поврежденную ткань, только они нарастают на вредность, например, на инородные тела, и обрастают их. Далее, только они переваривают чуждые субстанции, только они образуют гигантские клетки инородных тел; рубцовое инкапсулирование инородных тел и мертвых частей представляют собой дальнейшие примеры и доказательства прямого воздействия воспалительной реакции сосудисто-соединительной ткани на повреждения ткани, а частью и на самую вредность.

В противоположность этому, по мнению автора, со стороны органоспецифических клеток паренхимы при воспалении мы видим всегда и без исключения только явления дегенерации и регенерации. Никогда в дальнейшем течении воспаления пролиферация клеток паренхимы не ведет к устраниению чуждых веществ, вредностей или поврежденных тканей; мы никогда не видим прямого воздействия паренхимы на повреждения.

По существу то же Фишер говорит и относительно поверхностного эпителия. Его высказывания в этом отношении настолько существенны, что я приведу их *in extenso* (полностью – лат.). "О каком-либо активном участии поверхностного эпителия при остром воспалительном процессе нет и речи, – пишет он, – можно наблюдать лишь повреждение, набухание, слущивание, т. е. гибель эпителия. Иначе при хроническом воспалительном процессе: здесь имеется размножение эпителия, иногда значительное новообразование со всегда возобновляющейся десквамацией. Обозначает ли это активное участие поверхностного эпителия в воспалении?

Прежде всего, ни в одном случае при размножении поверхностного эпителия не имеется воздействия этого разрастания клеток на поврежденную ткань в смысле очищения ткани, резорбции инородных веществ и т. д. или какого-либо воздействия на самую вредность. Именно чисто функциональное представление о воспалении, которого домогается Ашофф, должно таким образом отклонить участие также и поверхностного эпителия в воспалении. Мы никогда не видим прямого отношения этого разрастания эпителия к повреждениям ткани. Как и при всякой регенерации, разрастающийся эпителий обнаруживает только склонность выстилать дефект, обрастать; он растет также под некрозом, выстилает бухты и т. д. Никогда не видно чего-либо другого, кроме чисто регенеративного процесса.

Я не могу согласиться с Маршаном, когда он пишет: "Если происходит беспорядочное врастание эпителия в глубину, как при хронической волчанке, то оно не служит регенерации. Чему здесь служит разрастание – это вопрос, на который мы на таком отдельном процессе вполне достоверно ответить объективно не можем. При хронической волчанке картина атипичности и беспорядочности разрастаний эпителия обусловливается лишь необычайно сложной то рубцующейся, то вновь изъязвленной грануляционной поверхностью, которую регенерирующий эпителий пытается выстилать из года в год".

Третью группу доказательств значения соединительной ткани для воспаления Фишер видит в сравнительно-анатомических наблюдениях и базируется при этом на данных Мечникова и Рёссле (1923).

Фишер очень отчетливо и последовательно показал, что достаточно одних сосудисто-соединительнотканых реакций для того, чтобы воспалительный процесс был выражен в полной мере. Совершенно несомненно, что именно эти реакции определяют воспалительный процесс. Его критика понятия "паренхиматозное воспаление" совершенно убедительна (я не останавливаюсь на ней, так как это выходит за пределы нашего предмета).

Если мы станем на ту точку зрения, что причислять к воспалительным реакциям можно лишь реакции, всегда и непременно имеющие место при воспалении, то, конечно, эпителиальные реакции следует из комплекса явлений, составляющих воспалительный процесс, исключить.

Такой подход к делу был бы, несомненно, формальным. Этим мы по существу обесцениваем именно функциональное определение понятия воспаления. Недаром и сам Фишер отдает так много внимания доказательствам отсутствия прямого действия эпителия на повреждения. Он подробно доказывает, что этого действия нет и именно поэтому исключает эпителиальные реакции из числа воспалительных. Если стоять на той точке зрения, что из комплекса воспалительных явлений следует исключить все реакции, не являющиеся обязательными и постоянными для всякого воспалительного процесса, то не следовало бы и доказывать, что эпителиальные реакции не несут воспалительных функций: они исключались бы просто потому, что они наблюдаются далеко не всегда.

Если, однако, мы будем считаться с функциональным значением исследуемого явления, то следует рассмотреть, в какой мере прав Фишер, отказывая эпителиальным реакциям в выполнении ими воспалительных функций.

Как яствует из приведенного выше, доводы Фишера сводятся, с одной стороны, к отрицанию какого бы то ни было воздействия разрастаний эпителия на поврежденную ткань в смысле очищения ее, резорбции инородных веществ или воздействия на самое вредность, а с другой – к утверждению чисто регенераторного характера этих разрастаний.

Из существа дела, из сущности приведенных выше определений понятия воспаления видно, что решение вопроса о том, представляет ли разрастание эпителия воспалительную реакцию, стоит в зависимости прежде всего от определения функционального значения этих разрастаний.

Фишер прав, говоря, что на одном примере разрастаний эпителия при волчанке нельзя решить, чему они служат. Попытаемся решить этот вопрос, пользуясь всем собранным нами материалом.

Я начну свой анализ с рассмотрения уже упомянутых выше разрастаний эпителия при гигантоклеточной гранулеме, вызываемой инфузорной землей. Взаимоотношения между эпителием и подлежащей тканью здесь особенно отчетливы. В тех случаях, когда соединительная ткань полностью прорастает отложения игол и панцирей инфузорной земли, мы имеем перед собой вполне развитую гигантоклеточную гранулему, в которой все инородные тела (панцири диатомий) лежат в клетках и только в клетках. Как я уже указывал, можно заставить эпителий нарасти на эту ткань; при этом образуются выраженные врастания эпителия в гранулему. Нужно сразу же подчеркнуть, что здесь, безусловно, нет никаких дефектов ткани, никаких бухт и неровностей поверхности, которую выстилает эпителий. Врастания происходят в живую ткань, построенную из крупных, в большинстве гигантских многоядерных клеток.

Именно вследствие такого строения ткани с исключительной отчетливостью можно видеть, что отпрыски эпителия врастают между клетками. Эти отпрыски построены из крупных светлых клеток; они представляют собой то узкие, то более массивные цуги и выросты. Врастая в ткань гранулемы, они то слепо оканчиваются в ней, то охватывают, соединяясь между собой, отдельные много-

ядерные клетки или комплексы клеток. Этот охват клеток или целых групп их чрезвычайно характерен для изучаемой картины.

Эпителий выростов не все время остается недифференцированным там, где выраст граничит с фиброзной прослойкой; клетки его принимают вид базальных, образуется палисадный слой, и эпителий выроста принимает обычное строение.

На описываемом объекте с исключительной инструктивностью можно наблюдать судьбу охваченных эпителием клеток. Гигантская клетка, окруженная эпителием, отделяется, таким образом, от остальной гранулемы и постепенно гибнет в эпителии, сдвигаясь в то же время от базальных слоев эпителия к поверхностным. Если ее охватил вырост, допустим, цилиндрической формы, то она естественным образом сдвигается к центральной части его. Такое передвижение клетки осуществляется благодаря постоянно идущей смене клеток эпителия, передвигающихся от базального слоя к верхним слоям пласта, внутренним осевым частям выроста. Проследить судьбу клетки в эпителии на нашем объекте особенно легко. Этому помогают иглы инфузорной земли, находящиеся в клетке и как бы маркирующие ее.

Клетка в эпителии гибнет: можно видеть явления пикноза ядер и последовательного распада всей клетки, идущего, несомненно, с рассасыванием частей ее в эпителии. Вместе с распадом мы находим в эпителии и панцири инфузорной земли. Они могли попасть в эпителий, только будучи захваченными вместе с клеткой, так как вне клеток частиц инфузорной земли в гранулеме нет, в зрелой гранулеме они все захвачены клетками и находятся внутри клеток.

Поэтому-то иглы инфузорной земли являются как бы индикатором: мы можем с точностью говорить, что распад, лежащий внутри эпителия и смешанный с иглами инфузорной земли, есть распад клеток, содержавших прежде эти иглы. В этом убеждает нас возможность проследить шаг за шагом весь процесс постепенной гибели клетки, начиная с момента захвата ее эпителием.

Какова же конечная судьба клеток и их содержимого в эпителии? Постепенное передвижение их к поверхностным слоям эпителия ведет, в конце концов, к тому, что распад клетки и иглы инфузорной земли оказываются на поверхности эпителия. Если это был поверхностный эпителий, то иглы инфузорной земли, таким образом, выбрасываются из организма наружу вместе с распадом клеток. Если это был эпителий кисты, то и распад, и иглы оказываются

ся в просвете кисты; если это был вырост, то в результате всего этого процесса создается небольшая киста в осевой части выроста, обычно колбообразно вздутого. Ясно, что поскольку продукты распада клеток и инородные тела оказываются в просвете кисты, постолько можно говорить об удалении их из организма, потому что в этих случаях они уже изолированы от организма эпителием, а, кроме того, кисты, как правило, в конце концов, открываются наружу. Иногда в полость кисты выкидывается еще относительно мало пострадавшая гигантская клетка.

На этом примере мы поистине видим подлинную элиминацию эпителием инородных тел из организма. Этот опыт дает ключ к пониманию целого ряда процессов, описанных выше. На примере волчанки кожи и туберкулеза гортани можно было убедиться, что захватываются эпителием целые бугорки, также как клетки гиганто-клеточной гранулемы или комплекса их. Судьба бугорков та же, что и судьба гигантских клеток: они гибнут в эпителии, остатки их, иногда даже целые относительно мало пострадавшие бугорки, выбрасываются наружу. Такие картины можно наблюдать очень нередко на соответствующих объектах. Правда, зачастую мы можем видеть в разросшемся эпителии лишь распад, окруженный концентрическими наслоениями ороговевших клеток. Здесь нет того индикатора, которым служили в опытах с инфузорной землей иглы ее. Однако и здесь можно проследить постепенную гибель и выбрасывание бугорков или распада их за пределы эпителия. Ту же картину можно наблюдать и на примере бластомикоза, и на примере риносклеромы, причем в этих случаях с несомненностью выбрасываются и возбудители этих воспалительных процессов. Несомненно, то же происходит и с туберкулезными палочками; они также элиминируются из организма, поскольку эпителий выбрасывает наружу даже целые бугорки или распад бугорков.

Как показали мои исследования, мельчайшие частицы инфузорной земли и другие мелкие инородные тела, например, капли масла, могут даже попадать внутрь эпителиальных клеток, точно так же, как и бактерии риносклеромы, как это мы уже видели. При ороговении и дальнейшем слущивании клеток, содержащих все эти инородные тела, происходит тем самым и удаление их из организма.

Картины охвата соединительнотканых клеток эпителием можно наблюдать, как показали мои исследования, и в опытах с

холестериновой гранулемой. Ксантомные клетки захватываются эпителием, гибнут в нем, и сферокристаллы холестерин-эстеров выносятся на поверхность эпителия.

Мы видели, что точно такое же явление наблюдается в опытах Фишера. Капли масла, окруженные обычно одним слоем макрофагов, охватываются эпителием и также выносятся за пределы его, т. е. обычно в просвет кист. Клетки, окружающие капли масла, обычно очень быстро погибают, а потому нередко создается впечатление, что эпителий просто-напросто охватывает капли масла. Несомненно, так и бывает в некоторых случаях. Очень нередко эпителием охватывается не клетка, а какой-либо очажок распада, причем здесь не происходит обраствания распада пластом эпителия, а именно охват очага распада отростками эпителия. Только охватом эпителия бугорков или мелких казеозных некрозов можно объяснить наличие в толще эпителиальных разрастаний эластических волокон, на которые указывали Ядассон (1907), Левандовский (1916) и др. Если бы здесь имело место обычное выстилание некротических масс эпителием, то эластические волокна никогда не наблюдались бы в *толще* эпителия выростов, а только внутри кисты.

Все только что изложенное с убедительностью говорит нам, что разрастания эпителия могут вести, и в ряде случаев, несомненно, ведут к удалению из организма патологически измененных, иначе говоря, поврежденных тканей и клеток, а также вредностей, которые эти повреждения вызывают. И если Фишер затруднялся по одному лишь примеру с волчанкой решить, "чему служат" атипические разрастания эпителия, то мы можем по ряду процессов утверждать с полной уверенностью, что атипические разрастания эпителия могут вести и действительно ведут к очищению тканей от повреждений и вредностей, т. е. что они выполняют ту функцию, которая характерна для воспалительного процесса.

Если мы будем определять принадлежность какого-либо явления к числу воспалительных по функции и если мы признаем приведенные выше определения воспаления правильными, то должны будем признать и атипические разрастания эпителия воспалительными не только по постоянной связности их с воспалительным процессом, в чем мы убедились раньше, но и по функции.

Розенталь (1938), основываясь на своих опытах с сульфоферзолом, утверждает, что обрастане и элиминация инородных тел эпителием представляет собой явление случайное. На основании своего опыта я не могу согласиться с этим, да и само по себе постоянное наличие масла при фишеровских опытах в просветах кист в достаточной мере говорит против случайности обрастания и элиминации инородных тел эпителием. Несомненно, однако, что врастания эпителия вглубь воспалительного очага далеко не всегда несут элиминативную функцию, т. е. далеко не всегда выполняют функцию воспалительного процесса. Это, однако, ни в какой мере не мешает признанию этих разрастаний воспалительными. Было бы чрезсчур большим педантизмом требовать, чтобы каждая реакция из числа составляющих воспалительный процесс непременно вела бы к "очищению тканей" от повреждений. Еще более неправильным было бы только на основании того, что данная реакция не всегда ведет к такому очищению тканей, отрицать воспалительную природу этой реакции.

Совершенно достаточно для установления воспалительной природы данной реакции доказать, что она *может* вести и фактически действительно ведет в ряде случаев к очищению тканей от повреждений. Достаточно вспомнить, что целый ряд воспалительных реакций, к примеру, скажем, гранулемы туберкулезная, сифилитическая и др. далеко не всегда *фактически* выполняют воспалительную функцию.

Фишер прав, конечно, что именно только реакции сосудисто-соединительнотканного аппарата общи для всех воспалительных процессов, что достаточно этих реакций для того, чтобы воспалительный процесс был вполне выраженным. Однако мы не можем согласиться с его тезисом, по которому эпителий не принимает активного участия в воспалении. Факты говорят, что эпителий может принимать такое участие, может давать активные воспалительные реакции. Несомненно, эпителиальные воспалительные реакции не являются обязательными для всякого воспалительного процесса. Они могут быть, могут и не быть при воспалении. Но из-за этого отрицать воспалительный характер некоторых эпителиальных реакций все же не представляется возможным. Иначе мы должны будем отказаться от функционального определения понятия воспаление. Если мы от этого не отказываемся, то следует, не ограничиваясь реакциями сосудисто-соединительной ткани, призна-

вать воспалительными реакции и других тканей, если эти реакции несут основную функцию воспаления, т. е. ведут к очищению тканей от последствий повреждений.

Для более полного понимания биологического значения изучаемых разрастаний эпителия необходимо теперь обратиться к рассмотрению отношения их к регенерации. Необходимо выяснить, в какой мере справедлив тезис о чисто регенераторной природе этих разрастаний.

Воспалительные разрастания эпителия и регенерация

Обсуждая роль пролиферативных процессов при воспалении, наиболее трудно решить, следует ли рассматривать данный пролиферативный процесс как воспалительную реакцию или же необходимо отнести его к явлениям регенераторным. Несомненно, что в ряде случаев мы просто не в состоянии решить это. Мне хотелось бы здесь напомнить по этому поводу слова Маршана (1924): "Следует называть новообразование ткани хронически воспалительным или регенераторным – это зависит существенным образом от исхода новообразования (ткани)". По существу это – основной критерий для решения вопроса о том, является данный пролиферативный процесс регенераторным или воспалительным.

Эти слова Маршана не случайны. Предпосылкой к ним является, конечно, именно функциональное понимание и воспаления, и регенерации. Регенерация ткани может иметь место лишь в том случае, если имеется дефект ткани, восполняемый пролиферацией этой ткани. Нельзя говорить о регенерации, если нет дефекта и если пролиферация ткани не ведет или не идет к заполнению дефекта. Сама по себе пролиферация ткани, если ее брать только как морфологический феномен, не является ни воспалительной, ни регенераторной; такова она, например, в тканевых культурах. Она обусловливается гистиотипическими свойствами данной ткани, столь отчетливо обрисовываемыми в тех же тканевых культурах. Характеризовать же ее как воспалительную или как регенераторную можно, лишь учитывая функциональное ее значение в данных конкретных условиях. Это далеко не всегда легко и просто, тем более, что один и тот же пролиферативный процесс может в данном воспалительном очаге нести сначала функцию воспалительной реакции, а затем регенераторной.

Такое понимание взаимоотношений воспалительной и регенераторной пролиферации наиболее привычно по отношению к соединительной ткани, и трудность разрешения вопроса о характере этой пролиферации – воспалительная она или регенераторная – стала ходячей фразой.

По отношению к эпителию дело обычно решается просто. Всякая пролиферация его, кроме неопластической, конечно, считается регенераторной. Я думаю, что большую роль в таких суждениях играют процессы дифференцировки – созревания ткани. При этом восстанавливается строение ткани, нарушенное пролиферативным процессом, что и ведет к взгляду на дифференцировку как на регенераторный процесс. Вряд ли, однако, это правильно. Каков бы ни был стимул к пролиферации эпителия, по существу дела она всегда ведет к появлению молодых недифференцированных клеток. Строение эпителия при этом, если пролиферация достаточно энергична и приплод молодых клеток велик, резко меняется, происходит раздифференцировка его. Вслед за ней ткань естественным образом, в силу своих гистиотипических свойств, дифференцируется. Это происходит и при воспалительной, и при регенераторной пролиферации. То же относится и к соединительной ткани: при воспалительной ее пролиферации непременно идет сначала раздифференцировка, а потом дифференцировка клеток. Они не остаются в том же состоянии, в каком они находятся непосредственно после деления. Не только фибробласты, но и лимфоидные клетки и гистиоциты проделывают в воспалительном очаге свой цикл "созревания". Эти клетки в воспалительном очаге могут не достигать конечных стадий своего развития, но из-за этого отрицать процесс дифференцировки соединительной ткани при воспалении нельзя. Особенно отчетливо это можно показать на фибробластах. В очаге воспалительной пролиферации идет созревание их, развитие фиброзных волокон. Весь процесс такой пролиферации, несмотря на это, остается воспалительным. Было бы совершенно неоправданной натяжкой считать постоянное развитие фиброзной ткани, например, в гумме или в лимфогранулеме процессом не воспалительным, а регенераторным.

Если бы мы отказались считать пролиферацию воспалительной из-за того, что при ней происходит дифференцировка ткани, то нужно было бы вообще пролиферативные процессы исключить из числа воспалительных, так как нет такой пролиферации, при кото-

рой не происходила бы в той или иной степени, полно или неполно, дифференцировка клеток и ткани.

Все это нужно отнести, конечно, и к эпителию. То обстоятельство, что эпителий воспалительных разрастаний рано или поздно достигает известной полноты дифференцировки (нормальной или метапластической) само по себе еще не дает оснований отрицать за этими разрастаниями значения воспалительных.

Эти замечания необходимы для рассмотрения вопроса об отношении воспалительных разрастаний эпителия к регенераторным, тем более что нет недостатка в мнениях, по которым исследуемые нами разрастания следует считать чисто регенераторными. Так, из приведенных выше цитат мы уже видели, что Фишер относит атипические разрастания эпителия при воспалительных процессах у человека к чисто регенераторным. Вспомним, что экспериментально полученные атипические разрастания эпителия он в то же время резко отделяет от регенераторных. После произведенного в предыдущих главах анализа мы не вправе разграничивать разрастания атипические при воспалениях у человека и экспериментально полученные: это, несомненно, один и тот же феномен. Несмотря на это противоречие в высказываниях Фишера, его утверждение регенераторной природы атипических разрастаний все же подлежит обсуждению.

Как уже указывалось, из самого понятия регенерации явствует, что говорить о регенеративном процессе можно лишь тогда, когда имеется налицо дефект ткани. Если нет дефекта, нет и регенерации, т. е. восстановления, возрождения ткани. Поэтому следует посмотреть, типичен ли дефект эпителия в генезе атипических разрастаний. На этот вопрос мы должны с полной решительностью ответить отрицательно. Совершенно несомненно, что атипические разрастания возникают именно при отсутствии дефекта эпителия. Это мы можем наблюдать на всех примерах атипических разрастаний. Конечно, при verrucозной волчанке и при всех воспалительных процессах в коже, идущих с разрастаниями эпителия, могут возникать и изъязвления. Но это, несомненно, лишь случай, лишь осложнение, характерным же для атипических разрастаний является именно целость эпителия. Гетеротопические разрастания эпителия слизистой желудка при гастритах не есть результат дефекта слизистой, не есть результат выстилания эпителием дефекта. То же самое в полной мере можно сказать и про

экспериментальные атипические разрастания. По отношению к многослойному плоскому эпителию в опытах с шарлахротом и пр. это весьма категорически подчеркивает сам Фишер. Относительно же желудка и кишок в опытах с дегтем можно утверждать совершенно определенно, как это показывают наши исследования, что разрастания эпителия возникают здесь без какого бы то ни было предварительного некроза слизистой. Таким образом, для утверждения "чисто регенераторной" природы атипических разрастаний нет основной предпосылки – нет того повреждения ткани, которое якобы замещает эпителий атипических разрастаний. Эти разрастания, взятые в их неосложненном виде, не ведут к замещению дефектов уже на том простом основании, что при этом нет дефекта. Это решает вопрос о принадлежности атипических разрастаний эпителия к регенераторным процессам и решает его отрицательно. Атипические разрастания эпителия по функции своей не являются регенераторными.

Этим, однако, не исчерпывается вопрос о взаимоотношениях между воспалительной пролиферацией эпителия и регенерацией. Эти взаимоотношения гораздо более сложны и представляют значительный интерес. На примере атипических разрастаний эпителия желудка в дегтярных опытах, а также в случае, описанном Поппером (1929) (см. выше), мы видели своеобразную картину перехода инфильтрирующего роста эпителия в выстилающий рост. Железистая трубка, дорастая до границы между живой и мертввой тканью, дает начало пласту эпителия, постепенно обрастающему некротический участок. То же самое мы наблюдаем и по отношению к многослойному плоскому эпителию. И здесь инфильтративный рост может перейти в рост пластом по границе с некротической тканью.

Прекрасным примером такого перехода инфильтративного роста эпителия в выстилающий являются приведенные выше опыты Искры (1937) со слюнной железой. Здесь можно видеть, как тяжи мало дифференцированного многослойного плоского эпителия прорастают сквозь грануляционную ткань, окружающую некротический участок, и затем, доросши до него, начинают выстилать стенки полости, содержащей некротические массы. Если мы видим пласт эпителия, постепенно выстилающий какую-нибудь поверхность, то сомнений в регенераторной природе роста эпителия не может быть. Таким образом, перед нами несомненный переход

воспалительных разрастаний эпителия в регенераторные. С другой стороны, мы неоднократно наблюдали и обратное явление – пласт эпителия, нарастающий на какую-либо грануляционную ткань – в наших опытах на ткань олеогранулемы или гигантоклеточной гранулемы, – дает от себя типичные инфильтрирующие воспалительные разрастания. Таким образом, происходят постоянные переходы от воспалительной пролиферации к пролиферации регенераторной и обратно. Интересно отметить, что именно на примере эпителия очень легко отличать один вид пролиферации от другого. При воспалительной пролиферации имеет место инфильтрирующий рост эпителия, при регенераторной – рост пластом, т. е. выстилающий рост. С чисто морфологической точки зрения при обеих этих формах имеет место одна и та же пролиферация эпителия. Но в зависимости от условий, в которых она протекает, меняется биологическое значение ее.

Рассмотрение функционального значения атипических разрастаний заставляет признать эти разрастания несомненно воспалительными и отрицать их регенераторную природу. В то же время на этом примере с большой ясностью демонстрируется постоянно осуществляемая возможность перехода воспалительной пролиферации эпителия в пролиферацию регенераторную и обратно. Морфологически единое явление пролиферации эпителиальной ткани может иметь, таким образом, различное биологическое значение. Мне хотелось бы особенно подчеркнуть это ввиду постоянных попыток решать на основании одних лишь морфологических изменений данной ткани вопрос о том, является пролиферация ее воспалительной или регенераторной. Совершенно очевидно, что решить этот вопрос можно лишь тогда, когда мы знаем весь процесс с начала (есть ли дефект) до конца (ведет ли пролиферация клеток к его замещению или же несет функцию воспалительного процесса). Конечно, и отдельное морфологическое исследование может вполне убедительно говорить о функции данного пролиферативного процесса, если учесть все изменения в целом, но в этом случае мы уже выходим за пределы чисто морфологических суждений о данной ткани, так как, если взять пролиферацию саму по себе, то она всегда одинакова и не несет морфологических признаков, отличных при регенерации и воспалении.

В свете изложенных данных следует пересмотреть те доводы Фишера, на основании которых он отрицает участие эпителия

в воспалительном процессе. Мы будем иметь в виду, конечно, лишь пролиферативные изменения эпителия, не касаясь явлений дегенеративных в клетках паренхимы и усиления (или ослабления) их специфической деятельности.

Мне хотелось бы, прежде всего, остановиться на самой возможности сравнения функциональных проявлений эпителиальной ткани и сосудисто-соединительнотканного аппарата. Такое сравнение по существу самих сравниваемых объектов не может считаться допустимым. С одной стороны, перед нами именно ткань – эпителий, а с другой – не только комплекс разных тканей, но даже определенная система – аппарат, несущий сложную функцию, аппарат, в который входят, например, органы кровообращения (сосуды), реакции которых, даже местные, несравненно более сложны, чем реакции ткани как таковой. Если сравнивать роль эпителия при воспалении с какими-нибудь мезенхимальными тканями, то нельзя брать сосудисто-соединительнотканный аппарат в целом, а необходимо взять именно соединительную ткань, да и то с большими оговорками. Можно взять, например, лишь, так сказать, фиброзную часть этой ткани, т. е. то, что связано лишь с одним видом клеток, – с фибробластами и их производными.

Несомненно, роль такой фиброзной ткани в воспалении будет ограничена, а весь комплекс воспалительных явлений никак нельзя будет свести к жизнедеятельности именно этой ткани. Однако реакции ее, несмотря на их ограниченность, несомненно, могут быть воспалительными. И к эпителю мы можем предъявить только такие требования. Можно рассматривать, несет ли он как ткань определенные функции, относящиеся к воспалительному процессу, и не противопоставлять их функциям целой системы, аппарата.

Основному положению Фишера, согласно которому воспалительный процесс в целом осуществляется в сосудисто-соединительнотканном аппарате, ни в какой мере не противоречит возможность воспалительных реакций и эпителия. Принятие такой возможности не преуменьшает значения в воспалительном процессе сосудисто-соединительнотканного аппарата. Фишер при определении понятия воспаление "вылущивает" основные общие процессы комплекса всех воспалительных явлений. Отсюда следует, что реакции эпителия не могут считаться *основными явлениями* воспаления, но это положение само по себе еще не отрицает признания

за реакциями эпителия воспалительной природы. Они могут быть воспалительными, не являясь основными в комплексе воспалительного процесса. Это определяется, очевидно, только функцией их, а не природой самой ткани.

Второй путь доказательств Фишера относится именно к функциональному значению эпителиальных реакций. Фишер прав, конечно, говоря, что отек, экссудация, воздействие лейкоцитов, демаркирующее нагноение с расплавлением ткани представляют собой воздействия лишь сосудисто-соединительнотканного аппарата непосредственно на поврежденную ткань. Эпителий, конечно, не имеет никакого отношения к этим явлениям. Однако, как мы видели, врастание эпителия в поврежденную ткань вполне возможно и, несомненно, осуществляется на деле. Точно так же эпителий, несомненно, нарастает на вредность (инородное тело) и обрастаet ее; он, несомненно, инкапсулирует, даже больше – элиминирует поврежденные ткани и самую вредность. Это – прямое воздействие эпителия и на то, и на другое. Нет оснований даже отрицать "переваривающее" действие эпителия на поврежденные ткани. Так, несомненно, эпителий растворяет, например, хрящ, врастая в него. Он образует в хряще лакуны и полости. И это неудивительно: видим же мы выраженное литическое действие эпителия в культурах. Нам неизвестен в точности химизм этого действия, но ведь он не вполне определен и для соединительной ткани в случаях, например, прорастания и рассасывания ею фибринозных отложений.

Утверждение Фишера, что при воспалении пролиферация эпителия не ведет к устраниению чуждых веществ, вредностей, поврежденных тканей, неверно, равно как неверно его отрицание прямого воздействия эпителия на повреждения. Фишер не располагал теми данными, которыми мы располагали для утверждения обратного.

Что касается, наконец, сравнительно-анатомических данных, то, как это будет показано ниже, воспалительные разрастания эпителия наблюдаются не только у позвоночных, но и у беспозвоночных.

Я остановился так подробно на взглядах Фишера потому, что в сущности только у этого автора имеется развернутая критика положения об участии эпителия в воспалительном процессе. Мы видели, что основные доводы Фишера сводятся к отрицанию

прямого действия эпителия на поврежденную ткань и вредность, вызвавшую повреждение. Я думаю, что собранные в этой книге данные позволяют утверждать обратное. Таким образом, некоторые виды пролиферации эпителия следует ввести в число воспалительных реакций. Это меняет известным образом самое определение понятия воспаления и заставляет расценивать этот процесс в основном с функциональной точки зрения, не ограничивая реакций, его составляющих, только реакциями сосудисто-соединительнотканного аппарата.

Само собой разумеется, что далеко не все реакции паренхимы органов и выстилающего эпителия, возникающие при воспалении, возможно и нужно относить к числу воспалительных. Критика Фишера, направленная против причисления к воспалительным реакциям всех проявлений повышенной специфической функции высоко специализированных органов специфических клеток паренхимы органов, остается в силе.

Воспалительные реакции эпителия осуществляются им *как тканью*, безотносительно к специфической функции его как паренхимы органа. Мы видим на примерах печени, почек, слюнных желез, что при выполнении воспалительных функций эпителий этих органов теряет специфические особенности, присущие ему в данном органе, и сохраняет лишь свои гистиотипические свойства.

ГЛАВА VII

О ПРИЧИНАХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РАЗРАСТАНИЙ ЭПИТЕЛИЯ

Вопрос о причинах воспалительных разрастаний эпителия в достаточной мере разрешается в сущности уже самим признанием этих разрастаний воспалительными, вернее сказать, дело переносится в плоскость решения вопроса о причинах воспаления вообще. Очевидно, что решать эти вопросы на примере одной из частностей воспалительной реакции, каковой являются воспалительные разрастания эпителия, не представляется возможным и нужным. Уже само по себе признание разрастания эпителия воспалительным явлением позволяет отвергнуть значение экзогенных факторов как прямую причину этих разрастаний, точно так же как нельзя видеть в этих факторах непосредственной причины воспалительных процессов вообще. Нет никаких оснований полагать, что причины воспалительной пролиферации эпителия иные, чем причины воспалительной пролиферации фибробластов, эндотелия сосудов, гистиоцитов и т. д. Поскольку мы признаем пролиферацию эпителия воспалительной, постольку мы должны и стимул к ней считать общим со стимулом к воспалительной пролиферации мезенхимы.

Это относится, однако, лишь к самому факту пролиферации эпителия и не объясняет нам основной черты, характеризующей воспалительные разрастания эпителия – именно, не объясняет инфильтративного характера их роста. Объяснение этого явления следует искать, очевидно, прежде всего в свойствах самой эпителиальной ткани, в особенности ее роста при различных условиях.

Вопрос о различных типах роста эпителия, в сущности, до сих пор еще не разработан. Обычной и ходовой фазой является утверждение, что эпителию свойственна способность выстилать поверхность. Это – несомненно, так как наиболее часто мы наблюдаем именно этот вид роста. Инфильтрирующий рост эпителия является другой формой роста и установить закономерности

этой формы роста можно лишь при рассмотрении всех условий, при которых она проявляется. Прежде всего необходимо, конечно, обратиться, хотя бы вкратце, к тканевым культурам. Согласно данным Хлопина (1934), можно отличать цитобластические, гистиобластические и органобластические потенции эпителия. Соответственно этому рост эпителия может быть гистиотипическим или органотипическим. Для нас существенно важно, что в числе различных форм, характерных для гистиотипического роста эпителия, имеется и форма инфильтрирующего роста. Эпителий может при этом давать картины, в большой степени напоминающие рак, как это показал Максимов (1925). Правда, Максимов, наблюдавший такой рост на культуре эпителия молочной железы, рассматривал его как исключение в известной мере. Однако работами Хлопина и его сотрудников установлено, что эта форма роста является обычной и наблюдается у различных типов эпителия. В тканевых культурах при этом происходит врастание эпителиальных цугов и трубкоподобных образований в среду или в некротические массы посаженного кусочка ткани.

Прекрасные образцы инфильтративного роста приводит Цымбал (1938), наблюдавший в культурах врастание эпителия околушной железы в разрастание соединительноклеточных клеток. Такие же примеры приводит и Галстян (1939) (культуры из щитовидной железы). Образующиеся при этом эпителиальные образования являются одним из характерных проявлений гистиотипического роста эпителия в тканевых культурах. Однако установить закономерности проявления этой формы роста на эксплантатах представляется затруднительным и, во всяком случае, этого еще не сделано; необходимо перейти к рассмотрению проявлений инфильтрирующего роста эпителия в организме. Маршан (1924) пишет, что рост эпителия вглубь обусловливается малой сопротивляемостью подлежащей ткани. Он сам, впрочем, оговаривается, что эта пониженная сопротивляемость подлежащей ткани не является собственно еще вполне достаточным поводом к врастанию эпителия вглубь.

По данным Рибберта (1904), воспалительная инфильтрация ведет к врастанию эпителия в подлежащую ткань. Рост здесь вызывается первичным клеточным превращением соединительной ткани. Рибберт делает из этого наблюдения, как известно, очень далеко идущие выводы в отношении генеза рака. Фишер-Вазельс

в своей критике взглядов Рибберта указывает, что такое смещение эпителиальных клеток никем не оспаривается, однако не считает возможным придавать этому явлению то значение в генезе рака, которое придает ему Рибберт.

Вопрос о том, имеет ли значение при инфильтрирующем росте именно клеточная инфильтрация подлежащей ткани или здесь имеются некоторые более общие закономерности, может быть решен наблюдением таких процессов, при которых врастание эпителия происходит в невоспаленную ткань. Такого рода процессы редки, однако, несомненно, они существуют. Одним из наиболее поразительных примеров инфильтративного роста нормального (не неопластического) эпителия, является врастание его в хрящ, что можно наблюдать, например, при туберкулезе гортани (Манассе, 1927). Либих (1939) и я также наблюдали инфильтративные врастания эпителия в хрящ, притом не только в тех случаях, когда после изъязвления мягких тканей хрящ обнажается и на него нарастает эпителий с краю, но и, что особенно важно, при проникновении воспалительных разрастаний эпителия до хряща при росте их через воспаленные клеточно инфильтрированные мягкие ткани. Эпителий при этом глубоко внедряется в вещество хряща, несомненно, разъедает его, вскрывает полости хрящевых клеток. Внутри эпителиальных масс можно наблюдать при этом изолированные частицы хряща, что отчетливо видно при окраске на эластическую ткань. Очень нередко можно наблюдать такого же рода врастание эпителия в хрящ в фишеровских опытах. Их наблюдал уже сам Фишер, затем Штар (1910), они описаны Уайтом (1910), мне демонстрировал их Розенталь в опытах с сульфоффрезолом, наконец, я сам неоднократно видел такие врастания эпителия в хрящ, в опытах как с шарлаховым, так и с формалиновым маслом. Трудно сказать, врастает при этом эпителий в живой хрящ или в уже омертвевший. Несомненно, в непосредственной близости к эпителию хрящевые клетки мертвые. Однако, погибли ли они до момента врастания в хрящ эпителия или в результате этого врастания, решить не представляется возможным, так как сам эпителий разрушает хрящ, уничтожает его, прорастает через него.

Для наших целей безразлично, врастает ли он в живой или мертвый хрящ, существенно важен сам факт врастания эпителия в ткань, несомненно, плотную. Дело здесь, таким образом, не в пониженном сопротивлении этой ткани, а в свойствах эпителия.

Другим примером инфильтративного роста эпителия могут служить некоторые случаи псевдомиксомы брюшины. Захарьевская (1935) наблюдала при этом выраженные врастания не неопластического эпителия червеобразного отростка в слизь. Эпителий опережал соединительную ткань, прорастающую слизевые массы, он нарастал на них, врастая в них то массивными, то внутри полыми выростами. Рост эпителия здесь обусловлен не воспалительным процессом, так как эпителий врастает не в воспалительный инфильтрат, а в слизистые массы, не проросшие соединительной тканью.

Далее мне случилось наблюдать врастание эпителия в амилоидную опухоль гортани; выросты эпителия здесь были не особенно велики, однако носили, несомненно, инфильтративный характер.

Изредка можно наблюдать врастание эпителия в кровяные сгустки, как это видела, например, Захарьевская (1939) в своих опытах над атипическими разрастаниями эпителия почек.

Очень интересные врастания эпителия в отложение инородных тел описывает Вельш. Он производил опыты над личинками саламандры. В целях получения разрастания эпителия он наносил на поверхность кожной раны личинки инфузорную землю и наблюдал при этом, что эпителий врастает в отложения панцирь инфузорной земли, давая здесь выраженные разрастания. То же самое при некоторых условиях можно наблюдать и при опытах с введением той же инфузорной земли под кожу уха кролика. Если эпителий дорастает при этом до еще не проросших соединительной тканью отложений панцирь, то он местами врастает в них. Такого рода картины, однако, не часты, так как обычно эпителий просто обрастают эти скопления.

Как видно из приведенного материала, примеры инфильтративного роста эпителия при отсутствии воспалительного процесса немногочисленны. Это и понятно, так как такого рода рост может осуществиться лишь при совершенно особых условиях. Однако эти примеры для нас существенно важны, так как они указывают на способность эпителия врастать в самые разнообразные среды, не имеющие между собой ничего общего. Так, мы видели, что эпителий может врастать в питательную среду и некротизированную ткань в опытах с тканевыми культурами, в хрящ, в слизь, в кровяные сгустки, в амилоидные массы и, наконец, в отложения инфузорной земли. Нужно считать, что перед нами своеобразная особенность гистиотипического роста эпителия. С другой стороны,

ежедневные наблюдения показывают, а эксперименты это полностью подтверждают, что эпителий не врастает в зрелую соединительную ткань, он стелется по ней и только.

Вывод из всего сказанного напрашивается сам собой: эпителий не дает инфильтративного роста в тех случаях, когда под ним находится физиологически свойственная ему подстилка. Там, где этого нет, где под эпителием находится какая-либо иная среда, осуществляется инфильтративный рост эпителия вглубь этой среды. Врастание эпителия в воспалительный инфильтрат надо считать, таким образом, одним из частных случаев этой общей закономерности. Непосредственно под эпителием расположенная клеточная инфильтрация не является для него физиологической подстилкой, и эпителий врастает в нее инфильтративно. На многочисленных примерах мы видим, как осуществляется такой рост именно при этих условиях и как он прекращается при известной стадии созревания соединительной ткани. Это можно наблюдать на любом опыте с атипическими разрастаниями эпителия, это исключительно ясно демонстрируется в опытах Лазаренко (1934) с трансплантацией, это, наконец, можно наблюдать и при всех воспалительных разрастаниях эпителия у человека. Таким образом, причиной инфильтративного роста эпителия являются, вообще говоря, изменения той среды, на которой растет эпителий. Осуществляются эти разрастания вследствие способности эпителия врастать во всякую среду, не являющуюся для него физиологической подстилкой.

Имеется, иначе говоря, определенная система: эпителий – соединительная ткань. Корреляция роста эпителия определяется состоянием подлежащей ткани. Нарушение этой системы ведет к нарушению корреляции между эпителием и подлежащей тканью; тогда проявляются гистиотипические свойства эпителия. Восстановление нормальных свойств подэпителиальной ткани восстанавливает и органотипичность отношений эпителия и соединительной ткани. Прав Лазаренко, говоря, что распространение растущих эпителиальных образований регулируется организмом при помощи соединительной ткани.

Воспалительные разрастания эпителия, таким образом, представляют собой проявления гистиотипических свойств эпителия, точно так же, как, например, врастание соединительной ткани в некротические массы следует считать проявлением гистиотипических свойств этой ткани. Если это так, если инфильтративный

рост есть проявление некоторых общих свойств эпителия (как ткани), то мы вправе ожидать проявлений такого роста эпителия не только млекопитающих, но и других животных. Действительно, Алфеева показала, что такого рода рост может иметь место у лягушек. По данным Заварзина (1926), атипические инфильтрирующие разрастания эпителия получаются у моллюсков, именно у беззубки, при воспалении, вызванном инородными телами. Точно так же врастание эпителия в воспаленную ткань наблюдается, по Данини (1925), у речного рака и, по Лазаренко (1925), у насекомых, и, наконец, даже у червей, именно у аскарид (Любинский, 1932).

Нужно сказать, что сравнительно-анатомических исследований о роли эпителия при воспалении очень мало. Все же даже и приведенные примеры показывают, что воспалительные разрастания эпителия могут наблюдаться у самых разнообразных видов животных и представляют собой, таким образом, проявление свойств эпителия как такового.

Если мы будем рассматривать атипические разрастания как проявления гистиотипических свойств, то вопрос о том, что является ведущим при воспалительных разрастаниях эпителия – изменение соединительной ткани или активность роста самого эпителия, – по существу своему отпадает. Изменения в подлежащей ткани являются условием для проявления активного инфильтративного роста эпителия. Несомненно, что эти изменения подлежащей ткани, по крайней мере, при воспалительных разрастаниях эпителия, ни в какой мере не зависят от эпителия. Фишер-Вазельс, доказывая при критике взглядов Рибберта, что именно эпителий оказывает влияние на пролиферацию соединительной ткани, ссылается на данные Штейнера, согласно которым при выстилке язвенных полостей эпителий оказывает формативное влияние на образование сосочкового тела. Это, несомненно, так, но это ни в какой мере не опровергает значения воспалительных изменений соединительной ткани для возникновения погружного роста эпителия, и объяснить эти воспалительные изменения в подэпителиальной ткани формативным действием эпителия, конечно, нельзя.

ГЛАВА VIII

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РАЗРАСТАНИЯ ЭПИТЕЛИЯ И ПРОБЛЕМА РАКА

Морфологическое сходство воспалительных и раковых разрастаний эпителия отмечалось неоднократно. Дифференциальная диагностика между этими двумя эксцессами роста эпителия, столь близкими морфологически и столь далекими по патологическому значению, представляет зачастую большие трудности.

Деелман (1922), давая ряд признаков, по которым он считает возможным морфологически отличать воспалительные разрастания эпителия от рака, указывает, однако, что в ряде случаев дифференциальная диагностика все же очень затруднительна, так что решение зачастую возможно лишь при совместных наблюдениях клинициста и морфолога. Борст (1933) на Мадридском противораковом съезде дал блестящий анализ вопроса о гистологическом распознавании злокачественности опухолей. Сравнивая раковые разрастания эпителия с воспалительными, он говорит, что гистологическое решение – имеется ли в данном случае карцинома или нет – может быть исключительно трудным и даже невозможным. Общеизвестны затруднения при диагностике начальных стадий развития рака, например, шейки матки или гортани. Несомненно, что воспалительные разрастания не раз принимались за рак и при экспериментах, например, при введении различных веществ в легкие (уже цитированные выше японские авторы).

Морфологическое сходство воспалительных и раковых разрастаний эпителия ставит прежде всего вопрос о том, имеется ли между ними только количественная разница или эта разница лежит в биологических свойствах и тех, и других разрастаний. В самом деле, если формально подойти к разбираемым морфологическим феноменам, то раковые разрастания эпителия можно рассматривать морфологически как дальнейшее развитие воспалительных разрастаний, как рост их за пределы воспалительного фокуса в окружающие ткани.

Такого рода трактовка вопроса была бы, однако, неправильной. Биологически воспалительные и раковые разрастания эпителия представляют собой явления глубоко различные. Анализ биологического значения воспалительных разрастаний и причин роста эпителия при этом показал, что эти разрастания коррелятивно связаны с организмом и не обладают ни в какой мере той "автономией" роста, которая определяет природу раковых разрастаний. На коррелятивные воздействия организма, природу которых мы можем даже в известной мере определить (см. ниже), эпителий отвечает прекращением роста. Эпителий воспалительных разрастаний обладает способностью отвечать на эти воздействия. Раковый эпителий эту способность потерял.

В эксперименте мы, как правило, не наблюдаем непосредственных переходов воспалительных разрастаний эпителия в раковые. Единственным исключением в этом отношении являются наблюдения Фишера, который получил рак из воспалительных разрастаний эпителия при предварительном и долгом введении животному мышьяка. Здесь, однако, введен новый фактор, имеющий, как известно, большое значение в генезе рака (экспериментальные мышьяковые раки) (ср. также работу Эккерта, Куппера и Зелига).

Несмотря на сказанное, отрицать значение воспалительных разрастаний в генезе рака не представляется возможным. Нельзя, конечно, рассматривать их как предраковое состояние в тесном смысле слова. И прав Борст (1933), когда он указывает, что "атипические" разрастания эпителия не являются непременным звеном в цепи изменений, ведущих к раку. Все же именно в пролиферативных воспалительных и регенераторных изменениях эпителия мы должны видеть процессы, при которых может возникнуть раковое превращение эпителия.

В настоящее время можно считать общепринятой (во всяком случае широко принятой) концепцию Фишер-Вазельса, по которой возникновение опухоли связано с регенераторными процессами в тканях. По этому автору, в сформировавшемся организме развитие рака может происходить в тот период ("sensible Periode")*, который осуществляется лишь при регенерации. Только в этом периоде может происходить тот "сход с рельс" в дифференцировке ткани, который ведет к раку. Несомненно, что такой период имеет место при

* Чувствительный период (*нем.*).

регенерации. По-видимому, это неоспоримое положение нужно расширить или, если угодно, сузить. Оно справедливо лишь при условии равенства между понятиями регенерации и пролиферации ткани. Но такое допущение, как было уже показано, неверно. Вряд ли можно считать регенерацией процесс в эпителии, при котором идет бурное размножение клеток камбимального слоя без какого-либо предварительного дефекта эпителия. Именно такого рода процесс мы и имеем при воспалительной пролиферации эпителия. Вследствие размножения камбимальных элементов происходит изменение структуры эпителия, "раздифференцировка" его, а затем следуют процессы дифференцировки. Несомненно, и в этом процессе, а не только при регенерации создается "*sensible Periode*", в котором может происходить раковое "перерождение" эпителия. Дело, таким образом, не в регенерации ткани, а в процессах дедифференцировки ее при любой пролиферации эпителия, в том числе и при воспалительной. Дифференцировка происходит непременно и при регенерации, но эти понятия не покрывают друг друга, и поэтому, чтобы быть ближе к истинному положению вещей, следовало бы говорить о пролиферации и дифференцировке ткани как о процессе, при котором осуществляется "*sensible Periode*", в котором возможны биологические сдвиги, ведущие к превращению нормального эпителия в раковый. Здесь, конечно, дело не только в словах. При такой постановке вопроса мы можем в несколько ином аспекте рассматривать опухоли, возникшие вследствие "раздражения"; нет необходимости усматривать непременно истинно регенераторные процессы там, где нет гибели эпителия, а идет, наоборот, пролиферация его. Это, конечно, нисколько не устраивает значения и регенераторных процессов в генезе опухолей, так как и при них происходят процессы раздифференцировки и последующего созревания ткани.

Воспалительная пролиферация проявляется не только в виде атипических разрастаний эпителия, но и в виде гиперплазий без его прорастания вглубь. Этот процесс лежит, по-видимому, в основе образования некоторых полипов и, что нам особенно важно, он ведет к метаплазии эпителия, являющейся, по Фишер-Вазельсу, несомненно, предраковым состоянием. Приведенную выше фразу Борста можно с полным правом отнести и к метаплазии, и она не ведет непременно к раку, что, однако, не мешает, например, лейкоплакиям языка и пахидермиям гортани быть грозными предраковыми состояниями.

Нет надобности вводить в понятие "предрак" элемент обязательности перехода данного состояния в рак, а если так, то нет надобности и отбрасывать практически важное понятие об изменениях и процессах, могущих вести к раку. Их можно называть для точности "условно предраковыми" и практически делать все выводы из такого понимания условности.

В учении о генезе рака термин "предраковое состояние", особенно понятие о "переходе" его в рак могут вести к очень серьезным недоразумениям.

Именно в отношении к воспалительной пролиферации эпителия нужно иметь в виду, что здесь дело идет о возможности перехода в рак, но отнюдь не об обязательности такого перехода. Самый "переход в рак" представляет собой не дальнейшее прогрессирование воспалительной пролиферации эпителия, а возникновение новых свойств эпителиальной клетки. Причин такого изменения свойств клеток мы еще не знаем, несмотря на поразительные успехи онкологии в настоящее время, например, в области изучения канцерогенных веществ.

Исследования воспалительных разрастаний эпителия имеют определенное значение не только для суждения о генезе рака, но и в еще одном важном вопросе онкологии, именно в вопросе о катаплазии ракового эпителия.

Опухоль, по определению Борста, представляет собой экспресс роста автономного характера. Воспалительные разрастания эпителия представляют собой также экспресс роста, морфологически проявляющийся, как это указано, картинами, близкими к раку. Но рост здесь не автономный, а коррелятивно связанный с организмом. Поэтому мыслимо путем сравнения этих двух столь близких морфологически и столь различных биологически процессов выяснить некоторые стороны сущности катаплазии раковой ткани.

Что воспалительные разрастания эпителия действительно коррелятивно связаны с организмом, на это указывает весь приведенный анализ их биологической сущности и определение их как явления воспалительного.

В определение злокачественности обычно вносятся такие атрибуты, как способность ткани опухоли к "беспребельному" инфильтративному и деструктирующему росту. В какой мере, однако, эти несомненные признаки злокачественной опухоли, взятые сами по себе, определяют раковый рост? Иначе говоря, являются ли они

новыми свойствами, приобретенными эпителием при "раковом перерождении", или присущи эпителию и нераковому?

Что нормальный (не неопластический) эпителий может расти, инфильтрируя подлежащую ткань, это явствует, как мы видели, из простого наблюдения воспалительных разрастаний эпителия на любом объекте и особенно при эксперименте. Прекрасные образцы такого инфильтрирующего роста описаны Мейером (1930) для эпителия матки и труб; он наблюдается в желудочно-кишечном тракте, при различных поражениях кожи, дыхательных путей и т. д. Уже давно Любарш (1906) при рассмотрении разрастаний эпителия желудка поставил под вопрос значение эктопического инфильтрирующего роста эпителия как признака злокачественности.

"Беспределность" роста также не является принадлежностью только ракового эпителия. Она осуществляется не только в тканевых культурах, но и в условиях организма. Наблюдения над эпителием при псевдомиксоме (Захарьевская, 1935) вскрывают условия, при которых происходит такой рост. При этом процессе эпителий может расти, действительно, беспределно, так как воспалительный процесс, провоцирующий его разрастание, все время поддерживается слизью, сециернируемой эпителием. Рост эпителия при псевдомиксоме может длиться годами и вести, в конечном счете, к смерти, но эпителий при этом все же не является биологически неопластическим, и рост его все время коррелятивно связан с организмом (я имею в виду псевдомиксому из червеобразного отростка).

Таким образом, исследование воспалительных разрастаний эпителия учит нас, что способность эпителия к инфильтративному и "беспределному" росту не является свойством, приобретенным эпителем при возникновении рака. Этими свойствами обладает и нормальный эпителий. Точно так же обстоит дело и со способностью эпителия деструктировать ткань при инфильтративном росте.

В уже цитированном докладе на Мадридском противораковом съезде Борст указывает, что специфических, гистологических, абсолютно достоверных признаков злокачественности, за исключением деструктирующего роста, опухоли не существует. Несомненно, что деструктивность роста ракового эпителия – основной и определяющий признак рака. Однако наблюдения показывают, что способность к активному деструктивному росту свойственна и неопластическому эпителю. Как мы уже видели, при воспалительных разрастаниях эпителия происходит несомненная деструкция

ткани. Это отчетливо можно наблюдать, например, при туберкулезных процессах. Здесь, несомненно, дело идет об активном росте эпителия. Бугорки до момента полного обраствания их не обнаруживают признаков некроза – клетки их, несомненно, живы. После полного обраствания эпителия бугорки, как мы видели, будучи отделенными от подлежащей ткани – гибнут. Мы могли проследить все стадии гибели их. Можно проследить этот же процесс деструкции грануляционной ткани эпителием, например, в моих опытах (воспалительные разрастания эпителия при гигантоклеточной грануллеме, вызываемой инфузорной землей). Очень отчетливо проявляется разрушающее действие эпителия при врастании его в хрящ.

Все эти наблюдения указывают, что рост не неопластического эпителия при воспалительных разрастаниях его способен вызывать несомненную деструкцию подлежащей ткани; деструкция ткани при этом обусловливается именно активным ростом эпителия и не является результатом, например, только атрофии от давления.

Таким образом, способность к деструктивному росту сама по себе еще не говорит о раковой природе эпителия. Она не приобретена при том глубоком биологическом изменении эпителия, которое обозначают термином "раковое перерождение" его.

Несомненно, однако, что существует биологическая разница между беспредельным инфильтрирующим и деструиющим ростом нормального не неопластического эпителия и таким же ростом эпителия ракового. Мы могли констатировать лишь способность нормального эпителия к такому росту, биологическую же разницу между раковым и нераковым ростом эпителия следует искать, очевидно, в механизмах, регулирующих эту способность к росту. Такие механизмы, регулирующие рост эпителия при воспалении и отсутствующие при раке, мы уже видели, когда обсуждали вопрос о значении изменений соединительной ткани для роста эпителия. Мы видели, что эпителий врастает в воспалительный инфильтрат и что рост его прекращается при созревании соединительной ткани. В фиброзную ткань эпителий не растет. По прекрасному выражению Лазаренко (1934), организм регулирует рост эпителия соединительной тканью.

Мы должны, таким образом, прийти к выводу, что условия, вызывающие инфильтрирующий и деструктивный рост не неопластического эпителия и, что особенно важно, условия, определяющие прекращение этого роста, являются местными, притом узко

местными. Можно утверждать, что инфильтрирующий рост эпителия прекращается вне зависимости от общих гуморальных и нервных воздействий, остающихся, очевидно, одинаковыми в данном фокусе воспаления. Этим я не хочу совсем исключить значение общих условий, они, конечно, имеют большое значение, но влиять они могут лишь посредственно, вторично меняя местные условия, определяющие уже корреляцию роста эпителия. Эти условия сводятся к существованию системы: эпителий – соединительная ткань. Нормальный (не неопластический) эпителий не растет в зрелую соединительную ткань. Эта ткань коррелитивно воздействует на эпителий, и он отвечает на это воздействие прекращением инфильтрирующего роста. Нераковый эпителий обладает способностью отвечать на это коррелятивное воздействие.

После ракового "перерождения" эпителий утрачивает эту способность. Дело идет, таким образом, не о приобретении раковым эпителием новой способности к инфильтративному и деструктирующему росту, а об утрате им возможности отвечать на коррелятивные воздействия организма.

Выпадает механизм, сдерживающий беспрепятственный рост эпителия, разрушается Nachbarstructur* эпителия (в известной ее части). Остаются цитотипические и гистиотипические свойства эпителия и среди них – нерегулируемая уже способность к беспрепятственному росту, что в условиях организма ведет к деструкции окружающей ткани, т. е. к появлению основного признака злокачественности роста. Как и почему осуществляется это выпадение определенных свойств эпителия, мы пока не знаем, решить это – значит решить проблему опухолей, но именно на сравнении воспалительных и раковых разрастаний мы можем видеть иллюстрацию одной из сторон катаплазии раковой ткани и подойти ближе к выяснению сущности этой катаплазии.

Примечание. * Nachbarstructur эпителия – букв. соседские отношения (нем.). Имеются в виду структуры, в том числе рецепторы, обеспечивающие нормальные взаимоотношения внутри эпителиального пластика (межклеточные соединения) и взаимодействие эпителия с другими тканями, например, с рыхлой соединительной тканью и ее регуляторным влиянием на эпителий, и с неэпителиальными клетками (лимфоцитами, дендритными клетками, клетками Меркеля и т. п.).

Явления катаплазии чрезвычайно разнообразны. Одни из них трудно поддаются изучению, другие, в частности, явления морфологической катаплазии, гораздо более наглядны. Однако сущность

и морфологических изменений часто не ясна. Даже сущность такого, казалось бы, простого явления, как понижение дифференцировки тканей, и то вскрыта еще не в достаточной степени. Как идет процесс раздифференцировки, да и существует ли такой процесс в смысле постепенного понижения дифференцированности ткани? В какой мере сравнимы по степени дифференцированности различные формы опухолей и, в частности, раковой опухоли.

Изучение процессов дифференцировки нормального эпителия при регенерации и в воспалительных разрастаниях его может дать некоторые ответы на поставленные вопросы.

Наблюдение этих процессов учит, что прямой раздифференцировки ткани, т.е. перехода дифференцированных клеток непосредственно в менее дифференцированные, не существует, точно так же не существует и прямой метаплазии эпителия. В воспалительных разрастаниях эпителия можно видеть превращение, например, призматического мерцательного эпителия бронхов в "базально-клеточный" или высоко дифференцированного эпителия желез дна желудка в индифферентный кубический или цилиндрический. Однако эти превращения совершаются не путем превращения, скажем, мерцательной клетки эпителия бронхов в небольшую овальную клетку "базально-клеточного" эпителия путем утраты ресничек, уменьшения тела клетки и т. д. или путем потери главной клеткой железы дна желудка своей зернистости и формы. Такого процесса не существует. Низко дифференцированные клетки создаются лишь после деления клеток эпителия. Правда, в момент деления главные и обкладочные клетки желез желудка теряют все свои специфические признаки, как и все делящиеся клетки, но это, конечно, не имеет ничего общего с прямым понижением дифференцировки клеток. В эпителии бронхов высоко дифференцированные ресничные клетки и вовсе не принимают участия в постройке новой менее дифференциированной ткани. Они при этом гибнут, взамен их мобилизуются камбимальные клетки, и из них строится новая ткань. Эта ткань на последовательных этапах своего развития является, конечно, построенной ниже, чем нормальная исходная ткань. Зачастую и по окончании процесса созревания вновь создавшаяся ткань дифференцирована ниже, чем исходная. Очевидно, что такая дифференцированная ткань создалась не путем понижения дифференцировки исходной, а вследствие постепенного повышения дифференцировки новых молодых клеток, происшедших из камбимальных. Если сравнивать разные по степени

дифференцированности формы воспалительных разрастаний эпителия бронхов, то они будут отличаться друг от друга степенью повышения, а не глубиной понижения дифференцировки. Если перед нами две формы разрастания одного и того же, но в разной степени дифференцированного эпителия, то можно говорить лишь о том, что в одном случае дифференцировка пошла дальше, чем в другом, но не о том, что один эпителий раздифференцировался больше, чем другой. Здесь дело, конечно, не в терминах, не в словах. Сам процесс идет совершенно в другом направлении, чем это определяется термином раздифференцировка.

В мало-мальски дифференцированных раках всегда можно видеть процесс постепенного созревания ткани. При этом раковый эпителий проходит те же стадии дифференцировки, как и нормальный при регенерации или в воспалительных разрастаниях.

Сравнивая процессы дифференцировки ткани в раковой опухоли и те же процессы в нормальном эпителии, мы можем установить высоту дифференцировки эпителия данной формы опухоли, иначе говоря, степень утраты раковым эпителием способности к дифференцировке или, что то же, объем морфогенетических потенций (*Potenzgehalt*) данной опухоли. Это ярко видно, например, при сравнении различных форм раков бронхов с разными фазами дифференцировки бронхиального эпителия. При этом оказывается, что почти все формы рака находят своих аналогов в фазах процесса дифференцирования эпителия при регенерации и воспалительной пролиферации. Так, мало дифференцированные раки типа *carcinoma simplex* морфологически соответствуют разрастаниям индифферентных клеток "бластемы", разные формы базально-клеточных раков – стадиям образования базального слоя и базально-клеточным разрастаниям. Плоскоклеточные неороговевающие раки представляют следующую по степени дифференцированности форму и т. д. [см. Гаршин (1935), Гаршин и Пигалев (1931)]. Не находят аналогов лишь метапластические ороговевающие плоскоклеточные раки и диффузные мелко- и крупноклеточные раки бронхов (*gross- und kleinzelliges Meristem*, по терминологии Фишер-Вазельса).

Такая аналогия (порой полное морфологическое сходство), конечно, не случайна. Степень морфологической зрелости раковой ткани определяется объемом потенции ее. Зная ход дифференцировки эпителия бронхов, мы можем, таким образом, определить, в какой мере в данной раковой опухоли эпителием утрачена способ-

ность к дифференцировке, иначе говоря, определить, какова степень морфологической катаплазии. При этом оказываются сравнимыми по степени морфологической зрелости такие формы, как carcinoma simplex, carcinoma basocellulare, плоскоклеточные неороговевающие раки и все железистые формы, т. е. создается возможность классификации раков бронхов по степени их зрелости.

Конечно, одной морфологической картиной и установлением степени утраты эпителием раковой опухоли способности к дифференцировке далеко не исчерпывается понятие о степени катаплазии клеток в той или другой форме рака. Так, цитобластомы (меристомы) вообще не имеют аналогии в цикле дифференцировки эпителия; атипия клеток указывает на катаплазию, идущую в каком-то другом плане, а не только в плане потери в той или другой степени способности к дифференцировке. Но все же эти сравнения позволяют нам установить более точно степень зрелости опухоли и проводить в этом отношении сравнение между такими, казалось бы, разнородными опухолями, как неороговевающий плоскоклеточный рак бронха и аденоактинома.

Таковы в общем некоторые из выводов, которые мы можем сделать на основании изучения воспалительной пролиферации эпителия в вопросе о сущности автономности роста и катаплазии неопластического эпителия.

Оглавление

Глава III. Сравнение спонтанных и экспериментально вызванных разрастаний эпителия. (Экспериментальный материал автора и его сотрудников) ...	4
Глава IV. О прямом формативном действии экзогенного фактора на эпителий	23
Глава V. "Атипические" разрастания эпителия и воспаление	27
Глава VI. О биологическом (патологическом) значении "атипических" разрастаний эпителия	43
Функциональное значение "атипических" разрастаний эпителия	43
Воспалительные разрастания эпителия и регенерация	53
Глава VII. О причинах воспалительных разрастаний эпителия	61
Глава VIII. Воспалительные разрастания эпителия и проблема рака	67

Издательство "ВВМ"

Подписано в печать с оригинал-макета 25.04.2014. Объем 4,42 усл.-печ. л.
Гарнитура Times New Roman Сиг. Бумага офсетная. Печать цифровая. Тираж 150 экз.
Отпечатано в отделе оперативной полиграфии ФХ СПб ГУ
СПб., Ст. Петергоф, Университетский пр., 26
