ОБЗОРЫ

© Рубцов Б.В., 2015
УДК: 616.-006-07

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ОБЗОР)

Б.В. Рубцов

ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН, г. Москва

В последние годы стали появляться многочисленные сообщения об ассоциации бактериальных инфекций с процессами онкогенеза. Некоторыми современными исследователями вновь высказаны предположения о возможной этиологической роли микроорганизмов в возникновении опухолей. Между тем ранее, вплоть до середины XX века, вопрос о связи онкогенеза с бактериальной инфекцией активно исследовался. Были получены многочисленные клинические и экспериментальные свидетельства участия бактерий в возникновении и патогенезе злокачественных новообразований.

В связи с возрождением интереса к роли микроорганизмов в этиологии и патогенезе злокачественных новообразований дан ретроспективный обзор ранних работ, посвященных этой проблеме. Ранее полученные сведения обсуждаются в контексте возможного этиологического значения бактерий в возникновении злокачественных новообразований.

Ключевые слова: *злокачественные новообразования, рак, микроорганизмы, бактерии, канцерогенез, онкогенез.*

За последние 150 лет исследований процессов онкогенеза было сформулировано большое число теорий возникновения и развития злокачественных новообразований. Первую и наиболее общую концепцию, актуальную и в наше время, высказал еще в XIX веке Р. Вирхов. Он сформулировал «теорию раздражения», согласно которой причиной возникновения раковых клеток является повреждение тканей разнообразными по своей природе раздражающими (повреждающими) факторами. Все последующие теории канцерогенеза можно рассматривать как частные, поскольку их формулирование было связано с открытием того или иного канцерогенного фактора. На протяжении конца XIX и первой трети XX веков была популярна инфекционная теория канцерогенеза, которая связывала возникновение опухолей с бактериальной или паразитарной инфекцией. Микробиологами проводились интенсивные поиски микробного агента – возбудителя рака. Были получены многочисленные свидетельства, указывающие на связь онкогенеза с инфекциями. Однако, полученные результаты страдали плохой воспроизводимостью и не рассматривались как бесспорное доказательство причинно-следственной связи между инфекционными процессами и возникновением рака. Вследствие этого теория бактериального (паразитарного) онкогенеза не получила признания, а затем, на международном съезде онкологов в Брюсселе в 1935 г., была официально отвергнута. После этого работы по изучению роли микроорганизмов в возникновении рака были почти полностью свернуты, лишь некоторые

приверженцы микробного этиогенеза рака продолжали свои исследования, однако, в наше время результаты их работ практически не известны.

В последние годы интерес к этой проблеме стал возрождаться, поскольку стали появляться многочисленные сообщения о связи тех или иных видов рака с бактериальными агентами [29, 30]. Современная медицинская статистика связывает возникновение примерно 20% регистрируемых онкологических заболеваний с инфекциями [35]. Первой бактерией, для которой была доказана этиологическая роль в возникновении рака желудка, стала Helicobacter pylori [29]. Имеются многочисленные указания на роль в этиологии и патогенезе онкологических заболеваний таких специфических микроорганизмов как микоплазмы, которые часто обнаруживаются в крови и опухолях онкологических больных [44, 55].

Приведенные данные убедительно указывают на возможное туморогенное действие бактериальных агентов, что становится особенно актуальным, учитывая огромный микробиом, населяющий наш организм. Его величина только в кишечнике составляет примерно 10^{14} бактериальных клеток, что примерно в 10 раз больше, чем число клеток организма человека [41].

Таким образом, результаты современных исследований актуализируют высказанные более 100 лет назад предположения о бактериях, как о возможных этиологических факторах возникновения опухолей. Возрождение интереса к этой проблеме требует ретроспективного рассмотрения и анализа результатов старых, незаслуженно забытых работ. Трудно переоценить вклад отечественных ученых в исследование этой проблемы, в связи с чем, рассмотрению их работ будет уделено особое внимание.

В старой научной литературе содержится большое число работ, посвященных микробиологическому изучению злокачественных опухолей. Их подробное описание сделало бы обзор слишком громоздким, поэтому будут рассмотрены результаты только наиболее значимых работ.

Микробиологическое изучение опухолей

Микробиологическое изучение злокачественных новообразований началось примерно с середины XIX века, после того, как некоторые исследователи стали обнаруживать в опухолях разнообразных микроорганизмов. Наиболее ранние сведения об этом относятся к 80-м годам XIX века. «Исследователь Шаурлен в 1888 г. сообщил, что из раковых опухолей постоянно выделяется некая, не идентифицированная до вида, грамположительная спорообразующая палочка, образующая на агаре слизистые колонии, сходные с колониями сенной палочки или протея. Шаурлен назвал этот микроорганизм Krebs-bacillus и предполагал его причастность к возникновению опухолей». (Библиогр. данные отсутствуют, цит. по Д.Г. Затула [4]). В России примерно в те же годы появились работы И.И. Судакевича [17], В.В. Подвысоцкого [14], И.Г. Савченко [15], которые также обнаруживали в злокачественных опухолях разнообразных микроорганизмов и выдвинули гипотезу об их этиологической роли в возникновении рака.

В 1890 г. Кельш (Kelch) и Виллярд (Vaillard) сообщили о выделении грамотрицательной палочки из крови больного лейкемией [36]. В 1901 г. Шуллер (M. Schuller) сообщил, что из опухолей постоянно выделяется некий, плохо культивирующийся паразит, внешне напоминающий зернышки со жгутиком, названный им Shullersche Krebsparasiten [52]. Удивительно, но автор сообщил, что заражение животных культурой этого микроорганизма вызывало у них рак.

Похожие результаты получил Плиммер (H.G. Plimmer), он описал более 1000 случаев рака различных органов, в клетках которых он неизменно наблюдал наличие телец какого-то микроорганизма [47]. В двух случаях микроорганизм удалось выделить и культивировать в анаэробных условиях на настоях опухолевых тканей в присутствии 2% глюкозы и 1% виннокаменной кислоты, величина микроорганизма варьировала в пределах 0,04 – 0,4 мкм [48]. При заражении этим микроорганиз-

мом морских свинок у них возникало заболевание, сходное по течению с туберкулезом. Через 10-20 дней зараженные животные погибали, у 2 морских свинок образовались мелкие опухолевые образования, гистологические исследования которых показали, что опухоли состоят из эндотелиальных клеток с внутриклеточным расположением микроорганизма. При посевах тканей этих опухолей были получены культуры исходного микроорганизма.

Санфеличе (E. Sanfelice) также выделил из опухолей микроорганизм, введение культур которого собакам вызывало у них появление опухолей [51]. Аналогичные результаты получил Ранколи (D.B. Rancoli), который также получил чистую культуру микроорганизма из раковых опухолей человека. При ее введении морским свинкам и кроликам животные заболевали, сильно худели и погибали в течение 20 – 30 дней, у некоторых из них образовывались злокачественные опухоли сходные с таковыми у человека [49].

Мнения исследователей, на природу выделяемого из опухолей микроорганизма разделились. Некоторые считали его паразитом, представителем Sporozoa [5, 11, 28], другие относили к бластомицетам [1, 2, 51].

Наряду с представлениями о паразитарной природе микроорганизмов, способных вызывать рак, существовало мнение и об их бактериальной природе. Так Спирлас (Spirlas) полагал, что тельца, обнаруженные Пламмером [47] в раковых клетках, являются на самом деле не паразитами, а мельчайшими микроорганизмами, заключенными в вакуоль, образовавшуюся в цитоплазме клетки [53].

Интересные сведения представил Робертсон, (W.F. Robertson), им в клетках раковой опухоли молочной железы при окраске были обнаружены палочковидные тельца, которые, по мнению автора, являются мельчайшими микроорганизмами, паразитирующими внутриклеточно и вызывающим рак. Этот микроорганизм ему удалось культивировать в анаэробных условиях. Он слабо окрашивался по Граму и имел метахроматиновые зерна, что делало его похожим на дифтерийные коринебактерии. Интересно, что втирание культуры этого микроорганизма в скарифицированную кожу или введение в грудную железу вызывало в небольшом проценте случаев через 6-12 месяцев возникновение у мышей аденокарцином [51].

Французский исследователь Раппен (G. Rappin) посвятил бактериологическим исследованиям злокачественных опухолей большую часть своей жизни. Им из раковых опухолей был выделен трудно культивируемый микрококк, культуру которого удалось поддерживать в стекловидном теле глаза быка. По мнению Раппена, этот микроорганизм по своим культуральным и ферментативным свойствам представлял собой стафилококк и являлся возбудителем рака [50]. Маллассер (Mallasser) подтвердил результаты Раппена, показав, что при окраске по Граму отпечатков или срезов раковых опухолей микроорганизм Раппена становится видимым внутри клеток [42].

Некоторые исследователи отмечали полиморфность микроорганизмов, присутствующих в опухолях. Так Верниль (A. Vernil) выделил микроорганизм, который в культуре был представлен палочками и кокками различной величины и формы [55]. Сходные результаты получил Монсорра (K.W. Monsorrat) выделив из опухолей внутриклеточный микроорганизм, который расщеплялся в культуре на два типа: А и С. Эти два типа отличались по культуральным свойствам и были способны при определенных условиях переходить друг в друга. Монсорра сделал вывод, что этот микроорганизм имеет две стадии развития и является возбудителем рака [43].

Большой научный и общественный резонанс имели работы Дуаэна (E. Doyen), который выделил из различных опухолей микрококк, названный им Micrococcus neoformans [31]. Всего он получил 126 чистых культур микрококка из 47 раковых опухолей и 10 сарком, причем, 32 культуры были высеяны из первичных опухолей, а 94 из пораженных метастазами лимфоузлов. Этот микроорганизм имел чрезвычайно малые размеры, около 0,13 мкм, и находился на границе разрешающей способ-

ности светового микроскопа. В опухолевых тканях микроорганизмы располагались как внутриклеточно, так и в межклеточном пространстве. Внутриклеточные формы были неподвижны, а находящиеся в межклеточной жидкости интенсивно двигались. Дуаэн считал обнаруженный им микрококк этиологической причиной возникновения злокачественных опухолей, но экспериментально доказать этого не смог – заражение животных культурами микроорганизма не приводило к возникновению у них опухолей. Специальная комиссия по проверке результатов исследований Дуаэна, возглавляемая И.И. Мечниковым, подтвердила факт выделения из злокачественных опухолей микрококка, но сочла эти результаты недостаточными для утверждения об этиологическом значении этого микроорганизма [23].

Заметный вклад в изучение микроорганизмов, обнаруживаемых в опухолях, сделала лаборатория Блюменталя (F. Blumenthal) в Институте Р. Коха в Берлине. Были исследованы 30 видов опухолей человека, включая рак молочной железы, рак губы, саркому мягких тканей бедра. В 12 случаях был выделен микроорганизм, названный «полиморфным микробом» (ПМ). Такое название микроорганизма связано с тем, что свежевыделенные культуры ПМ были грамположительны, а после пересевов становились грамотрицательными. При введении животным культуры ПМ совместно с инфузорной землей, у них, в отдельных случаях, возникали карциномы или саркомы, которые давали метастазы в другие органы. В 2 случаях удалось вызвать развитие опухолей и без инфузорной земли – чистой культурой ПМ. На основании полученных данных Блюменталь заключил, что ПМ является возбудителем рака [26,27].

Одновременно с Блюменталем, канадский исследователь Гловер (T.J. Glover) также получил от онкологического больного культуру ПМ. Введение культуры этого микроорганизма собакам, морским свинкам, крысам и мышам, а также обезьянам в некоторых случаях приводило к возникновению у них опухолей [34].

В дальнейшем Лондон (J. London) и МакКормик (J. McCormick), исследуя ПМ Гловера, обнаружили, что этот микроорганизм выделяется не только из раковых клеток первичной опухоли и метастазов, но и из крови больных раком Микроорганизм был грамположителен, имел сложный цикл развития, на разных стадиях которого представлял собой палочку, мелкий кокк, овоидную клетку, содержащую споры. Кроме того, микроорганизм на одной из стадий своего развития обладал способностью проходить через бактериальный фильтр Беркефельда [40].

Уникальные результаты были получены Нуцумом (J.L. Nuzum), который выделил из перевиваемой саркомы Крокера и тканей рака молочной железы человека сходные по свойствам полиморфные микроорганизмы [45, 46]. Они представляли собой грамположительные мельчайшие кокки или овоиды. Микроорганизмы являлись факультативными анаэробами, не росли на твердых питательных средах, но успешно культивировались на асцитической жидкости, обладали способностью проходить через бактериальные фильтры Беркефельда и Мандлера. В зависимости от стадии развития размер микроорганизмов менялся в пределах 0,1-0,3 мкм, а в старых культурах возникали более крупные формы, сходные со стафилококками. Микроскопические исследования продемонстрировали, что мельчайшие формы микроорганизма присутствуют не только в межклеточной жидкости, но и в цитоплазме опухолевых клеток. В дальнейшем Нуцуму удалось экспериментально путем инъекций культуры этого микрококка в скарифицированную кожу индуцировать возникновение опухолей у мышей [45]. Следует отметить, что появлению опухолей предшествовали возникающие через 6 недель пролиферативные процессы, сходные с развитием гранулематозного процесса, в результате которого многие животные погибали. Однако у части выживших животных через 3-7 месяцев в органах брюшной полости и легких возникали опухоли, содержащие гиперплазирован-

ные клетки с богатыми хроматином ядрами, которые были идентифицированы как опухолевые клетки, а сами опухоли гистологически соответствовали альвеолярным карциномам. Проведенные микроскопические исследования показали, что исследуемый микроорганизм постоянно присутствует и в перевиваемых опухолях, локализуясь по их периферии. На основании своих исследований Нуцум сделал вывод о том, что открытый им микроорганизм является возбудителем рака. Такой вывод был подтвержден Нуцумом в экспериментах на людях, которые в наше время провести невозможно по этическим соображениям. Он сообщил, что ему удалось вызвать локальное возникновение опухолей у инкурабельных онкологических больных в результате введения им культуры микроорганизма, предварительно выделенного из их собственных первичных опухолей [46].

Бактериологией раковых тканей около 20 лет занимался Герлях (F. Gerlach). Он также обнаруживал в опухолях ПМ, который имел несколько стадий в своем развитии и обладал способностью проходить через бактериальные фильтры. Герлях отнес этот микроорганизм к группе микромицетов, и отметил его сходство с возбудителем плевропневмонии крупного рогатого скота и L-формами бактерий [32, 33]. Обнаруженный микроорганизм Герлях назвал Micromyces universalis innatus, однако он не нашел оснований признать за ним этиологической роли в возникновении рака. При заражении животных чистой культурой этого микроорганизма опухолевый процесс возникал только в 4-5% случаях и, следовательно, не удовлетворял критериям триады Коха для признания этого микроорганизма возбудителем рака. Однако, поскольку этот микромицет постоянно обнаруживался в опухолях, Герлях предположил его патогенетическую роль и причислил к облигатным паразитам опухолевых тканей.

Важный этап в изучении роли микроорганизмов в возникновении и развитии опухолей связан с именами двух американских исследовательниц: врачом Вирджинией Ливингстон и микробиологом Элеонорой Александер-Джексон. В. Ливингстон (1906–1990) исследовала проблему ассоциации бактерий со злокачественными опухолями более 40 лет, начиная с конца 40-х годов XX века. В 1947 г. была опубликована ее работа «Микроорганизмы, ассоциированные с неоплазмами», в которой сообщалось, что в разных по гистогенезу злокачественных опухолях присутствует микроорганизм, который можно выделить и культивировать [37].

Проведенные гистологические, электронно-микроскопические и микробиологические исследования показали, что этот микроорганизм чрезвычайно полиморфен и может представлять собой подвижные палочки, кокки, мельчайшие фильтрующиеся формы, а в старых культурах возникали мицелиевидные формы. Подвижные палочки легко культивировались на обычных питательных средах, тогда как роста мелких фильтрующихся форм удалось добиться только на специально приготовленных средах. Разные формы микроорганизма имели различное отношение к окраске по Граму. Полученные данные позволили описать сложный цикл развития этого микроорганизма, содержащий около 10 стадий, а сам микроорганизм получил название “Mycobacterium tumefacience”, этим названием авторы подчеркивали его сходство с B. tumefacience – возбудителем рака растений [39]. Последующие таксономические исследования не подтвердили принадлежность этой бактерии к группе микобактерий, вследствие чего она была переименована и получила название, отражающее таинственность этого микроорганизма – “Progenitor cryptocides” [38]. Экспериментально продемонстрировать этиологическую роль этого микроорганизма в возникновении злокачественных опухолей исследовательницам не удалось – у инфицированных животных возникали гранулемы, но неопластической трансформации не происходило. Тем не менее, Ливингстон с сотрудниками придерживались мнения, что их плеоморфный организм является возбудителем рака.

Микробиологические исследования злокачественных опухолей в СССР

Достойный вклад в бактериологические исследования рака внесли ученые СССР. Более 30 лет начиная с 1930 г. этой работой занимался М.М. Невядомский, его итоговая монография была опубликована в 1952 г. [12]. Рассмотрим кратко полученные им результаты.

М.М. Невядомским были проделаны обширные гистологические и микробиологические исследования различных видов перевиваемых раков крыс (Флекснер-Джоблинга, Эрлиха, Иенсена, Кричевского-Синельникова и папилломы Шоупа). Во всех случаях в опухолевых тканях был обнаружен ПМ, способный проходить через микробиологические ультрафильтры. Аналогичный микроорганизм был обнаружен также и в разнообразных спонтанных раковых опухолях человека, обезьян, кроликов и мышей, его удалось культивировать и изучить стадии его развития in vitro.

Особого интереса заслуживают проделанные М.М. Невядомским эксперименты, демонстрирующие «ультрафильтрацию этого микроорганизма in vivo» (здесь и ниже в кавычках даны оригинальные термины М.М. Невядомского). В этих экспериментах кусочек ткани какой-либо опухоли крысы заключался в коллодиевый мешочек, имеющий поры 15-20 ммк, непроницаемый для клеток опухоли. Затем мешочек имплантировали в брюшную полость крысы, после чего в течение 21 дня проводили ежедневные гистологические исследования клеточного состава образующейся вокруг мешочка тканевой капсулы. Первые 5 дней после имплантации мешочка капсула была слабо развита и имела бедный клеточный состав. При микроскопических исследованиях препаратов, окрашенных по Шаудин-Гимза, были обнаружены единичные очень мелкие коккообразные «элементарные тельца», постепенно нарастающие в числе, становящиеся более крупными и превращающиеся в «инициальцелле». Примерно на 15-16 день эксперимента в капсуле появлялись клетки с признаками малигнизации, а к концу эксперимента формировалась опухоль. Для подтверждения истинности опухоли и ее злокачественности, каждая возникшая опухоль перевивалась 5 животным, причем перевиваемость составляла почти 100%! Индуцированных таким образом «ультрафильтрабельных» опухолей было получено в экспериментах более 200.

Таким образом, результаты исследований М.М. Невядомского являются важным аргументом в пользу представлений об участии микроорганизмов в онкогенезе, а разработанный им метод бактериальной индукции опухолей служит хорошей моделью для изучения стадий этого процесса. К сожалению, столь интересная работа не нашла конструктивной критики и поддержки со стороны научного сообщества тех лет и не имела продолжения. Во многом такая ситуация объясняется тем, что М.М. Невядомский упорно отстаивал маргинальную точку зрения, считая, что опухоль состоит не из клеток организма хозяина, претерпевших неопластическую трансформацию, а является колонией открытого им «микропаразита». Все стадии развития опухоли он интерпретировал, как стадии развития и роста колонии этого «микропаразита». Такая точка зрения очевидно противоречила уже имеющимся в те годы результатам кариотипирования раковых клеток, доказывающим их происхождения из соматических клеток организма-опухоленосителя.

Широкомасштабные микробиологические исследования злокачественных опухолей проводились на протяжении 15 лет под руководством заслуженного деятеля науки СССР В.А. Крестовниковой. Результаты проделанной работы были опубликованы в монографии «Микробиологическое изучение раковых опухолей» [8]. На обширном клиническом материале было продемонстрировано, что примерно в 80% случаев из крови и злокачественных опухолей онкологических больных, а также из перевиваемых опухолевых штаммов выделялся ПМ. Этот микроорганизм трудно поддавался культивированию, не давал роста на обычных питательных средах и с трудом рос на специально разработанных средах, – рост становился заметным только на 8-30 сутки после первичного посева. При пер-

вичном посеве микроорганизм претерпевал последовательные морфологические изменения от мельчайших грам-положительных кокков к овальным палочковидным формам, а затем превращался в короткую грамотрицательную зернистую палочку. По мере прохождения этих морфологических изменений микроорганизм усиливал свой рост и биохимическую активность. На стадии мельчайших кокков микроорганизм обладал способностью проходить через бактериальные фильтры Зейтца.

При заражении культурой этого микроорганизма мышей, морских свинок и кроликов развивался хронический гранулематозный процесс, выражающийся в образовании эпителиоидных гранулем, в которых иногда появлялись гигантские клетки Лангханса. Подобный же гранулематоз развивался и у экспериментальных животных при введении им гомогенизированной ткани раковых опухолей человека, из которых были получены культуры микроорганизма. Длительное течение этого гранулематоза сопровождалось накоплением экссудата в полостях тела и, в конечном итоге, приводило к гибели основной массы животных через 25–30 дней. Важно отметить, что в части случаев заражение кроликов и мышей культурой этого ПМ приводило к возникновению у них злокачественных опухолей.

Следующий этап работы В. А. Крестовниковой был посвящен поиску специфического ракового антигена, отличающего опухолевую ткань от нормальных тканей [9]. В результате проведения объемных серологических исследований было обнаружено, что в крови и моче онкологических больных присутствует специфический антиген, идентичный антигену ПМ, выделяемому из опухолей и крови этих больных. На основании полученных результатов был разработан метод выявления онкологических заболеваний, специфичность которого составляла 92%, что открывало возможность разработки универсального метода раннего выявления рака. Можно предположить, что столь высокая специфичность этого метода, очевидно, отражает столь же высокую частоту (92%) присутствия изучаемого микроорганизма в организме онкологических больных.

Независимо от В.А. Крестовниковой, значимая работа была проделана в 60-х годах XX века на базе Калужского областного онкологического диспансера микробиологом А.С. Троицкой. Данные полученные А.С. Троицкой заслуживают подробного рассмотрения. Она провела микроскопические исследования крови 450 больных с разнообразными злокачественными опухолями (раки легкого, гортани, желудка, прямой кишки, шейки матки, а также саркома и лимфогранулематоз) и предраковыми заболеваниями. Параллельно, в качестве контроля, была исследована кровь 108 человек, среди которых 60 человек были практически здоровы, 21 человек были больны туберкулезом легких, 11 – болезнью Боткина, 10 – психическими заболеваниями, 4 – дизентерией и 2 – брюшным тифом [19]. Исследования показали, что почти в 100 % случаев в крови онкологических больных обнаруживались сферические образования, располагавшиеся как внутри, так и вне лейкоцитов, названные автором «глобоидными тельцами» (ГТ). Количество ГТ в препаратах коррелировало с тяжестью онкологического процесса и эффективностью проводимого лечения. В контрольной группе здоровых людей ГТ отсутствовали, а в контрольной группе с не онкологическими заболеваниями (48 человек) ГТ были обнаружены у 5 человек, причем в дальнейшем у двух из них был выявлен рак поджелудочной железы.

Для выяснения природы ГТ были сделаны посевы крови 30 онкологических больных на специально разработанную жидкую питательную среду. Во всех случаях на 18-21 день посевы дали рост и в выросших культурах были обнаружены такие же по морфологии ГТ, как и обнаруженные в крови онкологических больных.

Результаты, полученные А.С. Троицкой, были подвергнуты проверке главным врачом Калужского областного онкологического диспансера А.П. Никольской. Проверка подтвердила достовер-

ность полученных данных и также показала 98% совпадение фактов появления ГТ в крови больных с диагнозом злокачественных опухолей различной локализации и гистогенеза [13].

А.С. Троицкая предположила, что ГТ играют этиологическую роль в возникновении злокачественных опухолей. Для проверки предположения были проделаны соответствующие эксперименты по заражению экспериментальных животных культурами ГТ, выделенных из крови онкологических больных [22]. Примерно в 50% случаев через 7 – 15 месяцев после заражения мышей у них возникали опухолеподобные образования в виде множественных узелков на внутренних органах, либо крупные, гистологически подтвержденные, опухоли – раки и саркомы. Пути введения культур (подкожно, внутримышечно, внутривенно) не оказывали заметного влияния на возникновение опухолей.

Также опубликовано сообщение о результатах внутримышечного заражения крыс Вистар гемокультурами ГТ, полученных от больного хроническим лимфолейкозом [21]. В двух случаях заражение привело к развитию клинической картины лимфолейкоза: у животных резко увеличились подкожные лимфоузлы, появились прогрессивно увеличивающиеся подкожные опухоли, наблюдалось нарастание количества лейкоцитов, достигшее к концу опыта величины 20 000 – 40 000 в 1 мм^3 крови. В крови обоих животных в изобилии были обнаружены кокковидные микроорганизмы, морфологически идентичные ГТ, выделенным из крови больного лейкозом. Экспериментальные животные погибли через год и несколько месяцев после заражения при явлениях резкого малокровия и истощения. Вскрытие показало наличие больших подкожных опухолей, прорастающих в брюшную полость, наличие множественных метастазов в печень, селезенку, сальник, брыжейку и почти во все лимфоузлы. Гистологические исследования новообразований позволило отнести их к злокачественным опухолям железистого строения. Микроскопия отпечатков опухолей также показала наличие в них большого числа кокковидных микробных форм.

Совокупность полученных результатов дали основание А. С. Троицкой высказать предположение об инфекционной этиологии рака, причиной которого является обнаруженный кокковидный микроорганизм. Такой вывод дал ей основание предположить возможность профилактики и лечения злокачественных опухолей вакцинами, приготовленными из этого микроорганизма. [20]. Крысам прививалась саркома штамма Беневоленской, причем предварительно было показано, что отпечатки этих опухолей содержат большое количество кокковидных микроорганизмов. После прививки опухолей этот микроорганизм появлялся также и в крови животных опухоленосителей, в то время как до прививки опухоли он у этих животных отсутствовал. Из культур кокковидных микроорганизмов, выделенных из крови крыс с привитыми опухолями, были изготовлены путем прогревания при 80-85^o С аутовакцины.

Предварительная иммунизация этими вакцинами делала крыс полностью резистентными к последующей прививке саркомы Беневоленской. У опытных животных опухоли вначале прививались, а затем полностью резорбировались, в то время как у контрольных животных опухоли росли и приводили к их гибели.

В этой же публикации А.С. Троицкая опрометчиво сообщила, что ей была проведена пробная вакцинотерапия аутовакцинами нескольких неоперабельных больных раком желудка (добровольцев) с метастазами в близлежащие органы. Вакцинотерапия, как не осторожно сообщила автор, «дала положительные результаты». На этом этапе исследований А.С. Троицкая была лишена возможности публиковать результаты в периодической медицинской печати и все, что затем было ей сделано в этом направлении, публиковалось в ветеринарных периодических изданиях.

В результате многолетней работы, проведенной во Всероссийском НИИ экспериментальной ветеринарии им. Я. Р. Коваленко РАСХН, Государственном

НИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л. А. Тарасевича МЗ РФ и в других научных и медицинских учреждениях был описан и идентифицирован микроорганизм, обнаруженный А.С. Троицкой и В.А. Крестовниковой. Глобоидные тельца А.С. Троицкой и ПМ В.А. Крестовниковой оказались одним и тем же микроорганизмом, который был идентифицирован как коринеморфная бактерия. Микроорганизму было присвоено видовое название Corinebacterium Krestovnikova-Troitskaya в честь двух исследовательниц, открывших ее и изучивших ее свойства. Штаммы № 226 и № 227 этого микроорганизма хранятся в микробиологической коллекции ГИСК им. Л.А. Тарасевича [24, 25].

Микроорганизмы, подобные описанным В.А Крестовниковой и А.С. Троицкой были также обнаружены и другими отечественными исследователями в крови больных раком и в костном мозге больных лейкозами [3, 6, 10]. Последующие детальные исследования показали, что эти микроорганизмы присутствуют в организме онкологических больных не только в виде обычных бактерий, но и в виде своих L-форм. Источником же появления бактерий и, соответственно, их L-форм в организме онкологических больных оказалась аутофлора самих больных [7, 10, 16].

Завершая краткое описание отечественных исследований, посвященных взаимоотношению микроорганизмов и злокачественных новообразований, следует рассмотреть результаты работы, проведенной в лаборатории L-форм и микоплазм под руководством В.Д. Тимакова [18]. Тщательное бактериологическое исследование 28 проб крови и костного мозга, полученных от 25 больных лейкозом, показало в 17 случаях наличие в пробах бактериальных агентов. В 7 случаях обнаруженные микроорганизмы были стрептококкоподобной и в 10 случаях дифтероидоподобной морфологии. В 10 случаях были выделены полиморфные агенты. Сопоставление результатов культивирования этих микроорганизмов на обычных средах и средах, используемых для индукции и культивирования L-форм бактерий, позволило сделать вывод о том, что в костном мозге и крови больных лейкозом, наряду с измененными бактериальными формами, содержатся резко полиморфные бактериальные агенты. Исследование этих полиморфных бактериальных форм привело авторов к выводу о том, что они представляют собой переходные формы, соответствующие различным фазам индукции L-форм и фазам реверсии L-форм в исходные бактерии.

Полученные результаты позволили авторам высказать предположение, что среди бактериальных агентов, выделяемых из тканей больных лейкозом «могут находиться формы, потенциально способные играть какую-то пока еще не известную роль в патогенезе лейкоза».

На этом можно закончить краткое ретроспективное рассмотрение наиболее значимых ранних работ, посвященных изучению роли бактерий в этиопатогенезе злокачественных новообразований.

Заключение

Подводя итог рассмотрению ранних работ по бактериологии онкологических заболеваний можно сделать вывод о том, что злокачественные онкологические заболевания человека и животных ассоциированы с бактериальной инфекцией. В опухолях и крови больных с высокой частотой (80%-90%) обнаруживается некий "полиморфный микроб" или группа микроорганизмов, имеющих сходные культуральные и биологические свойства. Таксономическая принадлежность этих микроорганизмов до конца не определена, однако, по данным отечественных микробиологов они относятся к коринеморфным бактериям. В наше время этот вопрос может быть легко решен с помощью молекулярно-генетических методов.

Роль этих микроорганизмов в процессе канцерогенеза до сих пор не известна. Часть исследователей объясняют их постоянное присутствие в опухолях вторичной бактериальной колонизацией (бактериальной инвазией) и отводят им лишь патогенетическое значение в разви-

тии опухолевого процесса. В то время как другие авторы продемонстрировали возможность индуции злокачественных опухолей у лабораторных животных, заражая их культурой микроорганизмов, выделенных из опухолей и крови онкологических больных. Эти результаты имеют большое научное и практическое значение, поскольку указывают на возможную этиологическую роль бактериального фактора в процессе онкогенеза.

В завершение хотелось бы выразить надежду, что приведенные в обзоре сведения заострят внимание отечественных исследователей на проблеме связи между бактериальными факторами и канцерогенезом. Возобновление таких исследований может привести к разработке новых методических подходов к лечению онкологических заболеваний.

Литература

1. Браунштейн А.П. Значение бластомицетов в происхождении злокачественных опухолей / А.П. Браунштейн // Русский врач. – 1906. – № 13. – С. 381.
2. Влаев Г.М. Дальнейшие исследования и наблюдения относительно происхождения и сывороточного лечения злокачественных опухолей / Г.М. Влаев // Врачебная газета. – 1903. – С. 40-43; 48-49.
3. Голосова Т.В. Выделение и идентификация микроорганизмов из крови и костного мозга больных острым лейкозом / Т.В. Голосова, В.А. Мартынова, Г.В. Осеченская // Пробл. гематологии и переливания крови. – 1969. – №4. – С. 25-29.
4. Затула Д.Г. Микробиологические аспекты изучения злокачественных опухолей / Д.Г. Затула. – Киев: Наукова думка, 1976. – 239 с.
5. Коротнев А. Rhopalocephalus canceromatosus / А. Коротнев // Врач. – 1893. – № 2. – С. 23.
6. Кочеткова В.А. Микрофлора лимфатических узлов при осложнениях у больных раком легких / В.А. Кочеткова, Н.Д. Гарин // Вопр. онкологии. – 1964. – № 11. – С. 3-7.
7. Кочеткова В.А. До питання про мікрофлору лімфатичних вузлів та пухлин онкологічних хворих / В.А. Кочеткова // Мікробіол. журн. – 1974. – Т. 36, №3. – С. 333-340.
8. Крестовникова В.А. Микробиологическое изучение раковых опухолей / В.А. Крестовникова; под ред. Г.П. Калина. – М.: Медгиз, 1960. – 188 с.
9. Крестовникова В.А. Природа ракового антигена и использование его для диагностики рака / В.А. Крестовникова; под ред. Г.П. Калина. – М.: Медицина, 1965. – 107 с.
10. Кротова Т.А. Бактериемия при лейкозе. Сообщение III. Изучение культур, выделенных из крови и других тканей больных острым лейкозом / Т.А. Кротова, М.В. Герасимова // Пробл. гематологии и переливания крови. – 1966. – Т. 11, № 8. – С. 10-20.
11. Курлов М.Г. К учению о чужеядных рака / М.Г. Курлов // Врач. – 1894. – №1. – С. 5.
12. Невядомский М.М. К вопросу о микропаразитарном происхождении раковой клетки / М.М. Невядомский. – М.: Медгиз, 1952. – 75 с.
13. Никольская А.П. Клиническая проверка данных микроскопии толстой капли крови онкологических больных по методу А.С. Троицкой / А.П. Никольская // Сборник научных работ врачей Калужской области. – Калуга: Калужское кн. изд-во, 1959. – С. 104-107.
14. Подвысоцкий В.В. О паразитизме в раковых опухолях в связи с описанием некоторых споровиковых чужеядных в раковых клеточках / В.В. Подвысоцкий, И.Г. Савченко // Врач. – 1892. – №7. – С. 149-156.
15. Савченко И.Г. «Споровиковыя чужеядныя» злокачественных опухолей и патогенныя дрожжи / И.Г. Савченко // Рус. арх. патологии. – 1898. – Т. 5, № 5. – С. 671-678.
16. Соколова Н.М. О бактериемии у больных злокачественными опухолями яичников / Н.М. Соколова, Т.П. Чен-Майрансаева, Л.З. Клечиков // Вопр. онкологии. – 1969. – Т. 15, №7. – С.46-50.

17. Судакевич И.И. О паразитизме при раке / И.И. Судакевич // Врач. – 1893. – № 6. – С. 145.
18. Тимаков В.Д. L-формы бактерий и семейство Mycoplasmataceae в патологии / В.Д. Тимаков, Г.Я. Каган; под ред. Я.А. Парнес. – М.: Медицина, 1973. – 392 с.
19. Троицкая А.С. Данные микроскопии толстой капли крови у больных злокачественными опухолями (Предварительное сообщение) / А.С. Троицкая // Сборник научных работ врачей Калужской области. – Калуга: Калужское кн. изд-во, 1959. – С. 98-103.
20. Троицкая А.С. Иммунизация и вакцинотерапия крысиными аутовакцинами крыс Вистар с перевиваемым штаммом саркомы Беневоленской / А.С. Троицкая // Материалы науч.-практ. конф. ортопедов-травматологов, посвящ. 60-летию 2-го Моск. государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова. – М.: Приокское кн. изд-во, 1966. – С. 93-98.
21. Троицкая А.С. Два случая экспериментального лейкоза крыс Вистар, зараженных гемокультурой от лейкозного больного / А.С. Троицкая // Материалы науч.-практ. конф. ортопедов-травматологов, посвящ. 60-летию 2-го Моск. государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова. – М.: Приокское кн. изд-во, 1966. – С. 99-101.
22. Троицкая А.С. Злокачественные опухоли у мышей, зараженных гемокультурами, выделенными от больных раком и саркомой / А.С. Троицкая, А.П. Никольская // Сборник научных работ врачей Калужской области. – Калуга: Калужское кн. изд-во, 1963. – С. 113-131.
23. Чичкин А.В. Злокачественные опухоли / А.В. Чичкин // Медицинская микробиология / под ред. Л.А. Тарасевича. – СПб.; Киев: Изд-во «Сотрудник», 1913. – Т. 2.
24. Патент № 2027755 РФ, C12N1/20, A61K39/40, C12R1:15. Штамм бактерий Corynebacterium Krestovnikova-Troitskaja ГИСК № 226, используемый для приготовления иммуностимулятора / З.М. Андреева [и др.]; Калужский городской центр НТТМ “Импульс”. – № 93026850/13; заявл. 18.05.93; опубл.27.01.95.
25. Патент №2027756 РФ, 12N1/20, A61K39/40, C12N1/20, C12R1:15. Штамм бактерий Corynebacterium Krestovnikova-Troitskaja ГИСК № 227 используемый для приготовления иммуностимулятора / З.М. Андреева [и др.]; Калужский городской центр НТТМ “Импульс”. – № 93026851/13; заявл. 18.05.93; опубл. 27.01.95.
26. Blumenthal F. The specific parasites of cancer / F. Blumenthal // Zbl. f. Bact. – 1927. – Bd. 104. – S. 11-17.
27. Blumenthal F. Parasitic origin of cancer, study in mammary one hundredth anniversary of Ernst von Leyden. / F. Blumenthal // Ztschr. f. Krebsforsch. – 1932. – Bd. 36. – S. 130-144.
28. Bosc F.J. Les protozoaires du cancer et leur culture / F.J. Bosc // Presse Me'd. – 1913. – №21. – P. 961-964.
29. Boyle P. World Cancer Report 2008 / P. Boyle; eds.: P. Boyle, B. Levin; WHO. – Lyon: IARC, 2008. – 503 p.
30. Bultman S. J. Emerging roles of the microbiome in cancer / S.J. Bultman // Carcinogenesis. – 2014. – Vol. 35, № 2. – P. 249-255.
31. Doyen E. Etiologie et traitement du cancer / E. Doyen. – Paris: A. Maloine, 1904.
32. Gerlach F. Results of microbiologic studies of cancer / F. Gerlach // Wien. kiln. Wchnschr. – 1937. – Bd. 50. – S. 1603-1610.
33. Gerlach F. Krebs und Virus erörterung des Krebsproblems von Standpunkte der Bacteriologie / F. Gerlach // Krebsarzt. – 1951. – № 6. – S. 186-188.
34. Glover T.J. The bacteriology of cancer / T.J. Glover // Can. Lancet. Pract. – 1930. – Vol. 74. – P. 92-111.
35. Hausen Z.H. The search for infectious causes of human cancers: where and why / Z.H. Hausen // Virology. – 2009. – Vol. 392**.** – P. 1-10.
36. Kelch. Tumeurs lymphadeniques multiples avec leucemie. Constatation d'un microbe dans le sang pendant la vie et dans les tumeurs enleve'es aussitot

après la mort / Kelch u. Vaillard // Inst. Pasteur. – 1890. – №5. – P. 276.
37. Livingston V. Microorganisms associated with neoplasms / V. Livingston // NY Microscopical Soc. Bull. – 1947. – № 2. – P.2.
38. Livingston V.W. Demonstration of Progenitor cryptocides in the blood of patients with collagen and neoplastic diseases / V.W. Livingston, A.M. Livingston // Trans. NY. Acad. Sci. – 1972. – Vol. 34, № 5. – P. 433-453.
39. Livingston V.W.C. A specific type of organism cultivated from malignancy, bacteriology and proposed classification / V.W.C. Livingston, E. Alexander-Jackson // Ann. NY Acad. Sci. – 1970. – № 174. – P. 636-654.
40. London J. Notes on the isolation of the microorganisms from blood and tissue of canceromatous cases / J. London, J. McCormick // J. Cancer Dublin. – 1925. – Vol. 2, № 7. – P. 19-26; Canad. Lanceta. Pract. – Toronto. – 1925. – № 64. – P. 211-217.
41. Luckey T.D. Introduction to the ecology of intestinal flora / T.D. Luckey // Am. J. Clin. Nutr. – 1970. – № 23. – P. 1430-1432.
42. Mallasser. Sur les parasites du cancer / Mallasser // Compt. rend. Soc. de boil. – 1893. – № 9. – P. 5-443.
43. Monsorrat K.W. On the etiology of carcinoma, researches the morphology of an organism associated with carcinoma mammal and on the etiological significance of this association / K.W. Monsorrat // Brit. M. J. – 1904. – № 1. – P. 173-193.
44. Mycoplasma infections and different human carcinomas / S. Huang [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 7, № 2. – P. 266- 269.
45. Nuzum J.L. Production of metastasing cancer in breasts of dogs and primary epithelioma by repeated injection of micrococcus from human breast cancer / J.L. Nuzum // Surg. Gynec. Obst. – 1925. – № 11. – P. 343-352.
46. Nuzum J.L. The experimental production of metastasing carcinoma in man by repeates inoculation of micrococcus isolation from Human breast cancer / J.L. Nuzum // Surg. Gynec. a. Obst. – 1925. – № 48. – P. 336.
47. Plimmer H.G. The rhopacephalus carcinomatosus / H.G. Plimmer // J. Path. Bact. – 1893. – Vol. 4, № 2. – P. 486-491.
48. Plimmer H.G. A preliminary note upon certain organisms isolated from cancer and their pathogenic effects upon animals / H.G. Plimmer // Zbl. f. Bact. – 1899. – Bd. 1, № 25. – S. 805-809.
49. Rancoli D.B. The role of the blastomycetes or ferments in the etiology of cancer / D.B. Rancoli // Internat. Clin. – 1901. – № 4. – P. 176-187.
50. Rappin G. Bacterial etiology of cancer; organism considered as staphylococcus / G. Rappin // Compt. rend. Soc. de biol. – 1934. – №. 198. – P. 2030-2131.
51. Robertson W.F. The relation of carcinoma to infection / W.F. Robertson // Brit. M. J. – 1921. – № 2. – P. 929-933.
52. Sanfelice E. Ueber einen neuen pathogenen Blastomyceten / E. Sanfelice // Zbl. f. Bact. – 1895. – Bd. 1, № 18. – S. 521.
53. Schueller M. Die parasiten un Krebs und sarcoma des Menschen / M. Schuller.- Jena: Verlag Fisher, 1901.
54. Spirlas. Ueber verdaugsvakuolen und ihre Beziehungen zu den Foci-Plimmerschen Krebsparasiten / Spirlas // München. med. Wschr. – 1903. – Bd. 1. – S. 825.
55. Vernil A. Proprietes pathogens des microbes contenus dans les tumeurs malignes / A. Vernil // C. R. Acad. Sci. – 1889. – Vol. 109. – P. 349-359.
56. Zarei O. Mycoplasma genitalium and cancer: a brief review / O. Zarei, S. Rezania, A. Mousavi // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2013. – Vol. 14, № 6. – P. 3425-3428.

BACTERIOLOGICAL EXAMINATION OF MALIGNANT TUMORS (RETROSPECTIVE OVERVIEW)

B.V. Rubtsov

In recent years multiple reports regarding the bacterial infections and oncogenesis emerged. Some modern researchers make a guess about possible etiological role of microorganisms in tumorogenesis. Meanwhile, in the past, until the mid XX century the connection between oncogenesis and bacterial infections was extensively studied. There were numerous clinical and experimental evidences, pointing the participation of bacteria in the tumor formation and pathogenesis.

Owing to the revived interest to role, played by bacteria, in etiology and pathogenesis of malignant tumors we have made a retrospective overview of earlier works, dedicated to this problem.

Keywords: *malignant neoplasia, cancer, microorganisms, bacteria, cancerogenesis, onkogenesis.*

Рубцов Б.В. – к.б.н., вед. науч. сотрудник ЦПАЛ морфологии человека РАМН.
117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3.
E-mail: morfolhum@mail.ru