

Ідеї О. О. Богомольця в галузі етіології та патогенезу рака і стан цих питань у сучасній онкології

Р. Є. Кавецький

Інститут експериментальної і клінічної онкології, Київ

О. О. Богомолець належав до вчених того типу, наукові інтереси яких не обмежуються будь-якою однією вузькою галуззю, а охоплюють широке коло наукових проблем. Під час своєї більш ніж сорокарічної наукової діяльності він вніс великий вклад майже в усі основні розділи патологічної фізіології.

Не розробляючи спеціально питань етіології та патогенезу злоякісного росту, О. О. Богомолець підходив до цих проблем з тих самих принципіальних позицій, з яких він розглядав і інші патологічні процеси. Найбільш характерними положеннями при цьому, як відомо, були розуміння організму як єдиного цілого, визнання єдності організму і зовнішнього середовища та ідея про значення порушень обміну речовин і реактивності організму у виникненні та розвитку патологічних процесів.

Застосування цих положень до проблем онкології привело О. О. Богомольця до заперечення автономності пухлин в розумінні незалежності пухлинних клітин від організму, до визнання, що «в основі кореляцій між клітинними елементами організму та їх обоюдогострого врівноваження лежить... механізм ауторегуляції і регуляції за посередництвом нервових рефлексів» (Избр. труды, т. III, с. 15), і до твердження, що необхідною умовою розвитку злоякісної пухлини є порушення «тканинної рівноваги».

В галузі етіології О. О. Богомолець стояв на позиціях так званої теорії подразнення, вважаючи, що різні хімічні і фізичні фактори (канцерогенні речовини, променева енергія, можливо, короткі електромагнітні хвилі, хронічна інфекція), впливаючи на організм протягом тривалого часу, можуть призвести до виникнення пухлини. В зв'язку з цим він неодноразово підкреслював, що рак треба розглядати як хворобу професіонально-побутового характеру і, виходячи з цього, проводити профілактичні заходи по його запобіганню (див. наукову статтю «Теория раздражения и рак как болезнь профессионально-бытового характера», Моск. Мед. журн., 1929).

О. О. Богомолець вважав, що різні фізичні і хімічні фактори, впливаючи на тканини, змінюють обмін їх речовин насамперед в напрямі дизоксидації (переважання процесів гліколізу над процесами дихання — дані Варбурга, Н. Б. Медведевої, Й. М. Неймана та ін.) і порушують колоїдний стан їх білків, причому кількісні зміни поступово призводять до якісних змін клітини.

Однак можливість утворення ракової клітини та її дальша доля залежать від стану всього організму, від його реактивності. Так, в одній із статей О. О. Богомолец писав: «Для того, щоб зачаток ракової пухлини, що виник в організмі, перетворився у злоякісне новоутворення і викликав клінічне захворювання на рак, потрібний ряд умов, з яких складається поняття ракового діатезу, тобто схильність організму до розвитку в ньому ракової пухлини» (Избр. труды, т. 3, с. 277).

Серед цих умов О. О. Богомолец особливо підкреслював (але аж ніяк не зводив до неї) значення недостатності реактивності системи сполучної тканини, елементи якої, в зв'язку з їх здатністю до фагоцитозу, утворення канцеролізинів, вироблення антитіл, створення демаркаційних ліній і капсул — відіграють особливо велику роль в опірності злоякісному ростові. При цьому О. О. Богомолец, як відомо, твердив, що «рак не може розвинути в організмі, ретикуло-ендотеліальна система якого зберегла свою нормальну опірність» (А. А. Богомолец, 1925; див. Избр. труды, т. 2, с. 157).

Щоб довести правильність цього припущення, були поставлені спеціальні досліди, які показали на різних моделях експериментальних пухлин (Й. М. Нейман — на трансплантованих пухлинах і на індукованих саркомах; Р. Є. Кавецький і Г. Ф. Дядюша — на карциномі Броуна — Пірс; Н. М. Туркевич — на спонтанних пухлинах мишей та ін.), що стимуляція сполучнотканинної реакції гальмує розвиток злоякісних новоутворень, а пригнічення цієї реакції сприяє злоякісному ростові.

Як передовий радянський вчений О. О. Богомолец ніколи не обмежувався тільки теоретичною або експериментальною розробкою питання — здобувши певні дані, він завжди прагнув використати результати експериментальних досліджень у практиці. Так і в даному випадку, вважаючи, що явища дизоксидації є характерними для рака, він запропонував визначити коефіцієнт C/N сечі для діагностики рака (1929). Переконавшись, що стан сполучної тканини здійснює певний вплив на розвиток пухлин і що за допомогою малих доз запропонованої ним антиретикулярної цитотоксичної сироватки (АЦС) можна підвищити опірність організму злоякісному ростові, О. О. Богомолец запропонував застосовувати АЦС у ракових хворих після оперативного видалення пухлини з метою профілактики метастазів і рецидивів рака, а також після променевого лікування для стимуляції реактивності організму, пригніченої впливом радіації. Він рекомендував також з метою стимуляції реактивності організму провадити повторні переливання невеликих кількостей крові (200—300 мл). Ефективність цих заходів була підтверджена спостереженнями, які, за пропозицією О. О. Богомольця, провели І. Я. Слонім (1938), Н. П. Федюшин (1938), О. О. Городецький, І. М. Іщенко, Л. І. Кореневський, Г. А. Левчук та ін.

Нарешті, О. О. Богомолец, ґрунтуючись на дослідях Н. Д. Юдіної з викликанням лейкозів за допомогою канцерогенних речовин і даних Н. Б. Медведевої про наявність дизоксидативної карбонурії при лейкозі, висловив один з перших серед радянських вчених думку про пухлинну природу лейкозів.

Кілька десятиріч, які відділяють нас від періоду, коли О. О. Богомолец висловлював ці думки (1925—1945 рр.), строк цілком достатній при сучасних темпах розвитку науки, щоб оцінити їх в світлі випробування часом. І слід визнати, що, як і в ряді інших питань теоретичної медицини, час не тільки не спростував поглядів, висловлених О. О. Богомольцем, але дозволив зібрати величезну кількість нових фактів, які, в основному підтвердивши, значно розширили, збагатили і поглибили

ті уявл
ноких

Та
них тес
ки зору
ні фор
них реч
баланс
на без
фактор
би у л
радіаці
нальни

Пр
ли є с
никам
вірусів
вої ене

Ос
тів вда
су (пр
зи ми
спричи
ники

ті сам
напри
виділи
шей л
внаслі
переш

П
канцер
латент
латент
зурен

О
Л. А.
віруси
скільки
тини
пише:
змін
лоти
ки ві
неопл
лейно
логий

Н
джен
лише
вдаєт
спіль
той е
який

З
2—Фіз

ті уявлення, які у О. О. Богомольця часто складались на основі поодиноких даних.

Так, якщо в галузі етіології пухлин у ті часи фігурувало чимало різних теорій, то тепер по суті зберегли свою життєздатність лише дві точки зору. Згідно з першою, якої додержується більшість онкологів, різні форми пухлин спричиняються різними факторами: дією канцерогенних речовин, впливом проникаючої радіації, порушенням гормонального балансу, дією вірусоподібних агентів. За допомогою цих факторів можна безпомилково викликати виникнення пухлин в експерименті. Ці ж фактори відіграють роль і у виникненні різних форм пухлинної хвороби у людини. Захист організму від канцерогенних речовин і іонізуючої радіації в ряді випадків є надійним методом профілактики професійних і побутових раків.

Прихильники другої точки зору твердять, що причиною усіх пухлин є своєрідні за своєю природою пухлинородні віруси. Але й прихильникам цієї теорії доводиться припустити, що для активації латентних вірусів потрібний вплив на організм канцерогенних речовин, променевої енергії або гормональних розладів.

Оскільки пряме «зараження» за допомогою вірусоподібних агентів вдається здійснити виключно при певних формах пухлинного процесу (при саркомі Роуса, папіломі і фібромі Шоупа, раку молочної залози мишей високоракових ліній, лейкозі курей і мишей, при пухлинах, спричинюваних вірусом поліоми — Стюарт, Едді, 1957), то і прихильники вірусної теорії, щоб викликати пухлинний процес, застосовують ті самі подразники — канцерогенні речовини і променеву енергію. Так, наприклад, останнім часом Гросс (1958), якому вперше пощастило виділити і вивчити вірус лейкозу мишей, щоб викликати лейкоз у мишей лінії С₃H, піддавав їх загальному рентгенівському опроміненню, внаслідок чого у 50% тварин виникав лейкоз, який згодом можна було перещепити за допомогою безклітинного фільтрату.

При цьому, як відомо, прихильники вірусної теорії розглядають канцерогенні речовини і променеву енергію як фактори, що активують латентні віруси (Л. А. Зільбер, 1961). Аналогічний вплив (активацію латентних вірусів) можуть здійснювати і інфекційні віруси (Н. П. Мазуренко, 1960).

Отже, і прихильники вірусної теорії відводять вірусам (а на думку Л. А. Зільбера, в деяких випадках тільки нуклеїновим кислотам цих вірусів) роль не стільки етіологічного фактора зовнішнього середовища, скільки першої інтимної ланки механізму перетворення нормальної клітини в пухлинну. З цього приводу Л. А. Зільбер в своїй останній роботі пише: «Однак при всіх цих варіаціях, видимо, відбувається спадкова зміна клітин, пов'язана з входженням у геном клітини нуклеїнової кислоти вірусу незалежно від того, чи утворюються при цьому і зрілі частинки вірусу чи ні. Зважаючи на це, можна було б сказати, що рак — це неопластична конверсія клітин, викликана молекулярною інфекцією нуклеїновою кислотою пухлинного вірусу» (Л. А. Зильбер, Вопросы онкологии, № 1, 1961, с. 51).

Не торкаючись у даний час питання про можливе ендогенне походження цієї нуклеїнової кислоти або нуклеопротейду вірусу, ми хочемо лише підкреслити, що чим більше нагромаджується фактів, чим глибше вдається проникнути в механізм малігнізації, тим ясніше виступає спільна раціональна ланка раніше протистоячих теорій, тобто настає той етап розвитку онкології, який передбачав О. О. Богомолець і про який він писав у статті «Діалектика онкології» (1931).

З цієї точки зору дуже знаменною є назва останньої статті нашого

найбільш визначного і послідовного прихильника вірусної теорії Л. А. Зільбера: «Чи можна на основі сучасного прогресу у вивченні пухлин примирити різні гіпотези про природу рака?» («Вопросы онкологии», № 1, 1961). На поставлене запитання, видимо, можна відповісти позитивно, оскільки прихильники обох теорій згодні з тим, що різні (але далеко не всі) фізичні, хімічні і біологічні фактори зовнішнього середовища, спричиняючи певний ступінь альтерації тканини, можуть викликати певні зміни в механізмі клітинного поділу, пов'язані з утворенням специфічних нуклеопротейних комплексів. Різниця в поглядах полягає в тому, що прихильники вірусної теорії вважають, що в утворенні цього комплексу має брати участь вірус або його нуклеїнова кислота. Тому дискутувати можна про те, чи є ці нуклеїнові кислоти обов'язково екзогенними (як це вважають прихильники вірусної теорії), чи вони можуть утворюватись у самій клітині в процесі її малігнізації під впливом канцерогенних факторів (в тому числі в ряді випадків і під впливом вірусів).

Отже, роль у виникненні пухлин «подразнення», заподіяваного канцерогенними речовинами, променевою енергією або вірусами, про яке писав О. О. Богомолець, тепер є загальновизнаною.

Переходячи до питання про природу пухлин, слід підкреслити, що кілька десятиріч тому більшість онкологів розглядала пухлинний ріст як суто місцевий процес, підкреслюючи його «автономність», незалежність від організму, тобто стояла на тих позиціях, проти яких з властивою йому пристрасстю виступав О. О. Богомолець.

Але тепер, навряд чи може знайтись серйозний та об'єктивний дослідник в галузі онкології, який міг би заперечувати ті багатогранні шляхи, які зв'язують пухлину з цілісним організмом в єдину систему.

Вперше ці питання найбільш повно були поставлені на I з'їзді онкологів Української РСР в травні 1938 р., на якому в центрі уваги були питання резистентності і диспозиції до рака і імунології, ендокринології, обміну речовин, ролі нервової системи в розвитку пухлин. Знаменне, що проблема взаємовідношень пухлини й організму («Tumour — host relationships») поступово входить до програми міжнародних конгресів і симпозіумів. І якщо в 1958 р. на VII Міжнародному протираковому конгресі в Лондоні цій проблемі було присвячене лише одне засідання з п'ятьма доповідями, то в 1961 р. з цього питання вже провадитиметься спеціальний симпозіум у Детройті (США), а на VIII Міжнародному протираковому конгресі в Москві в 1962 р. проблема взаємовідношень пухлини й організму ставиться вже як одне з програмних питань.

Справді, які б питання онкології не вивчали — чи то вплив канцерогенних речовин, чи то роль вірусів, трансплантації пухлин або вплив випромінювань — дослідник незмінно наштовхується на особливості реакції організму на ці впливи, що залежать від виду, породи (лінії), статі, віку тварини, тобто від її спадкових особливостей, стану нервової та ендокринної систем, обміну речовин, стану реактивності. Вивчення обміну речовин у пухлині та в організмі її носія відкриває з кожним днем усе нові і нові факти, які вказують на те, що порушення обміну речовин, характерні для пухлини, виявляються не тільки в самій пухлині, а й у віддалених тканинах і органах, а отже, і в організмі в цілому. Йдеться, звичайно, не тільки про зміни, що відбивають вторинні порушення функцій і структури тих чи інших органів, які постійно спостерігаються і відрізнити які від первинних далеко не завжди легко, а й про ті зміни в обміні речовин усього організму, які передують виник-

ненню злоякісного росту і, отже, відіграють певну роль у створенні того «грунту» (*«Le terrain cancereux et cancerisable»* — Редінг, 1932), на якому виникає і розвивається рак.

Якщо ці зміни обміну речовин давно вже відомі щодо вуглеводного обміну (Бюнгелер, 1932; Кавецький, 1929; Нейман, 1932—1934), обміну холестерину (Роффо, 1933), порушень лужно-кислотної рівноваги (Редінг, 1932; Пастернак, 1940, та ін.), то останнім часом аналогічні дані одержані і щодо обміну білків (Орехович, 1948), деяких амінокислот (Поршин і співробітники, 1949—1955), обміну пуринів (Гулий, Короткоручко, 1951) тощо.

Особливо виразно залежність виникнення пухлин, їх розвитку і метастазування від стану організму виступає по відношенню до ендокринної регуляції. Можна було б навести величезну кількість фактів, одержаних як в експерименті, так і під час клінічних спостережень, які показують роль порушень ендокринної регуляції у виникненні пухлин молочної залози, яєчників, матки, передміхурової залози, гіпофіза, щитовидної залози і тестикул.

Ці факти привели одного з найвизначніших сучасних онкологів-ендокринологів А. Ліпшютца (Чілі) до уявлення, що пухлини ряду органів виникають в результаті порушення стероїдної рівноваги. В своїй книзі «Стероїдний гомеостаз, гіпофіз і генезис пухлин» (1957) Ліпшютц пише: «Всі органи, які беруть участь у продукції, обміні, інактивації та екскреції стероїдів треба розглядати як частину системи протипухлинного самозахисту. Це — гонади і кора надниркових залоз як продуценти..., печінка, яка інактивує стероїдні гормони, і, нарешті, гіпофіз, який регулює утворення стероїдів у гонадах і корі надниркових залоз..., функція якої, в свою чергу, контролюється стероїдами, що утворилися в цих органах». (A. Lipschutz, «Steroid Homeostasis, Hypophysis and Tumorigenesis, Cambridge, 1957, p. 32).

Разом з тим Ліпшютц зазначає, що основне значення для виникнення пухлин, очевидно, має не стільки гіперфункція гіпофіза, скільки порушення ритму його діяльності, яке може залежати від «екстрагонадних і екстрагіпофізарних» факторів, зокрема від гіпоталамуса.

В цьому зв'язку, як мені здається, значний інтерес становлять результати досліджень, які в нашій лабораторії провела Н. М. Туркевич. Під час цих досліджень були виявлені порушення функції гіпофіза у мишей високоракових ліній і показано, що ці порушення характеризуються насамперед зміною ритму виділення гонадотропінів, і встановлено зв'язок цих порушень з типом нервової системи тварини (неврівноваженість основних нервових процесів) і функціональним станом її вищих відділів.

Зокрема, було виявлено, що у тварин з невірноваженою нервовою системою спостерігається більш різко виражене порушення гонадотропної функції гіпофіза і що у них спонтанний рак молочних залоз спостерігається частіше, виникає у більш ранньому віці і має більш злоякісний перебіг. Залежність гонадотропної функції і виникнення пухлин молочної залози від стану нервової системи була підтверджена і дослідниками з експериментальним неврозом, в результаті якого спостерігалось підвищення гонадотропної функції гіпофіза й утворення передракових гіперпластичних вузликів у молочних залозах (Н. М. Туркевич, 1951, 1955; Р. Є. Кавецький і Н. М. Туркевич, 1959).

Хотілося б відзначити, що думка О. О. Богомольця про те, що кора надниркових залоз бере участь в реакціях організму на вплив надзвичайних подразників, основана на його дослідях з дією бактерійних ток-

синів, втоми та інших факторів, набула широкого розвитку у вченні Сельє про роль системи гіпофіз — кора надниркової залози в адапційному синдромі (хоч праці О. О. Богомольця, очевидно, лишилися для Сельє невідомими). Останнім часом в нашій лабораторії Є. М. Самунджан виявила певні зміни функціонального стану кори надниркових залоз при розвитку трансплантованих та індукованих пухлин у мишей і при розвитку у хворих рака молочної залози і рака шлунка (Є. М. Самунджан, 1959, 1960). Зміни функціонального стану кори надниркових залоз були виявлені і при експериментальному лейкозі (З. А. Бутенко, 1957).

Нарешті, і основна ідея О. О. Богомольця про роль реактивності організму і, зокрема, реакції сполучної тканини в розвитку пухлин дістала широкий розвиток і підтвердження.

Дослідження в цій галузі розвивались двома основними напрямками: по-перше, по виявленню специфічних антигенних властивостей пухлинної тканини і вивченню можливостей утворення як аутоантитіл, так і одержання специфічних протипухлинних сироваток; по-друге, по вивченню ролі сполучнотканинної реакції в розвитку пухлин. Слід підкреслити, що на обох цих напрямках за останній час досягнуто значних успіхів. Рамки короткої статті не дозволяють навіть стисло висвітлити результати сотень досліджень, присвячених цим питанням.

Залишаючи осторонь питання про антигенні властивості пухлин і одержання специфічних сироваток, якими О. О. Богомолец особисто не займався (представники його школи Є. О. Татарinov, Р. А. Димшиц, Ф. А. Глузман ці питання розробляли), обмежимось тільки констатацією двох основних фактів — наявності антигенних особливостей пухлинних клітин і надзвичайної трудності одержання специфічних протипухлинних сироваток.

Щодо питання про роль сполучнотканинної реакції в розвитку пухлин, то на інтерес до нього може вказувати той факт, що тільки за останні кілька років цьому питанню присвячений ряд монографій, які були випущені в різних країнах, наприклад, «Мезенхіма і мезенхімальна теорія рака» — Фромме, 1958, в Німецькій демократичній республіці; «Сполучна тканина в здоров'ї і хворобі» — з розділом, присвяченим злоякісному росту, — в США; «Сполучна тканина і пухлинний ріст» — Ю. М. Васильєва (1961) та ін.

Переконалим доказом ролі сполучнотканинної захисної реакції є успішні досліди з гетеротрансплантацією пухлин, які показали, що перещеплення пухлин людини або тварин — тваринам іншого виду можлива тільки за умовою підготовки реципієнта опроміненням і введенням кортизону, тобто впливами, що пригнічують реакцію сполучної тканини (Тулен, Васильєв, Ручковський і багато інших).

Нарешті, і запропонований О. О. Богомольцем метод підвищення реактивності сполучної тканини за допомогою специфічної для неї імунної сироватки (АЦС), як спосіб впливу на ріст пухлин, дістав підтвердження як в експериментальних дослідженнях (Померат, 1945; Хейман і Мейзель, 1949; Мовіц, Сефір і Страусс, 1949), так і при спостереженнях в клініці (Іщенко, Кореневський і Левчук; Рюбзамен, 1954).

В цій невеликій статті ми ставили перед собою завдання на окремих прикладах показати, як погляди О. О. Богомольця в галузі онкології, що впливали з його загальних патофізіологічних концепцій, які часто ґрунтувались в той час лише на окремих нечисленних фактах, в дальшому діставали підтвердження, іноді виправлення в деталях, але в основному широкий розвиток і загальне визнання.

ЛІТЕРАТУРА

- Богомолец А. А., Пути исторического развития основных течений научной медицинской мысли, 1931 (Избр. труды, т. 3, с. 3).
- Богомолец А. А., Теория раздражения и рак как болезнь профессионально-бытового характера, 1929 (Избр. труды, т. 2, с. 424).
- Богомолец А. А., Новые пути в терапевтической и профилактической борьбе против рака, 1944 (Избр. труды, т. 3, с. 276).
- Богомолец А. А., Нейман И. М., Влияние цитотоксических стимуляций и блокады ретикуло-эндотелиальной системы на прививаемость раковых трансплантатов, 1927 (Избр. труды, т. 2, с. 157).
- Богомолец А. А., Несколько практических выводов из теоретических данных, 1932 (Избр. труды, т. 3, с. 76).
- Богомолец А. А., Основные принципы лечения рака, 1934 (Избр. труды, т. 3, с. 128).
- Богомолец А. А., Новые пути в терапевтической и профилактической борьбе против рака, 1944 (Избр. труды, т. 3, с. 276).
- Зильбер Л. А., Вопросы онкологии, I, 1961, с. 46.
- Кавецкий Р. Е., Журн. мед. цикла, т. I, 1931, с. 73.
- Кавецкий Р. Е., Роль активной мезенхимы в диспозиции организму до злокачественных новообразований, 7, 1937, с. 170.
- Кавецкий Р. Е., Дядюша Г. Ф., Мед. журн. АН УРСР, т. 7, в. 3, 1937, с. 837.
- Кавецкий Р. Е., Федюшин Н. П., Труды I съезда онкологов УССР, М.—Л., 1940, с. 374.
- Медведева Н. Б., Журн. мед. цикла, т. I, 1—2, 1931, с. 53.
- Нейман И. М., Дальнейшие наблюдения над влиянием антиретикуло-эндотелиальной цитотоксической сыворотки на прививаемость раковых трансплантатов. Труды I съезда патологов, 1929, с. 67—68.
- Нейман И. М., Тканевой обмен ракового организма. Вопросы онкологии, т. 8, 1935, с. 82.
- Нейман И. М., Синай А. Я., Бюлл. exper. биол. и мед., т. 19, в. 6, 1945, с. 56.
- Слоним И. Я., Гендельман Е. Л., Федюшин М. П., Труды конфер. «Физиол. сист. соед. ткани», К., 1941, с. 565.
- Туркевич Н. М., Мед. журн. АН УРСР, т. 20, в. 2, 1950, с. 29.
- Юдина Н. Д., Мед. журн. АН УРСР, т. 7, в. 3, 1937, с. 819; т. 8, в. I, 1938, с. 149.
- Asboe Hansen, Connective tissue in health and disease, Copenhagen, 1954.
- Fromme, Das Mesenchym und die Mesenchymtheorie des Karzinoms, Dresden, 1953, S. 270.
- Wyburn-Mason, The Reticulo-Endothelial System in Growth and Tumour Formation, London, 1958, p. 206.
- Neiman I. and Meisel D., Antireticular cytotoxic serum (ACS), Cancer, 1949.
- Movitz D., Saphir O., Strauss A., Effect of the antireticular cytotoxic serum in the Brown-Pearce carcinoma of the rabbit, Canc. research, 9, 1, 1949.
- Romerat Ch., Reticulo-endothelial immun. serum, Canc. research, 5, 12, 1945.
- Rübsamen W., Erfahrungen mit Bogomoletz Serum bei inoperablen Karzinomen, Zentralblatt für Gynäk. 1954, 34.