

СПЕЦИФІЧНІ І НЕСПЕЦИФІЧНІ МЕХАНІЗМИ В РЕГУЛЯЦІЇ РОЗВИТКУ ЗЛОЯКІСНОГО ПРОЦЕСУ

И. М. Нейман

Москва

У працях О. О. Богомольця та його школи було показано значення неспецифічної реактивності організму в протипухлинному імунітеті, а також роль недостатності неспецифічних захисних реакцій у виникненні схильності організму до злоякісного захворювання.

Поряд з виявленням особливостей специфічного протипухлинного імунітету сучасна теоретична онкологія збирала дуже багато фактичних даних, що підтверджують основні положення О. О. Богомольця про значення неспецифічного протипухлинного імунітету.

Для розуміння особливостей впливу на організм канцерогенних факторів необхідно знати, що навіть найактивніший канцерогенний агент не викличе розвитку пухлини, якщо тканини, на які він діє, не чутливі до нього і не здатні зазнати його малігнізуючого впливу. Для індукції пухлинного процесу необхідний спільний вплив канцерогенного фактора і вираженої схильності тканин організму до відповідної реакції, а саме до трансформації нормальних клітин даної тканини у злоякісні.

Ця здатність чітко детермінована в процесі еволюційного розвитку, і якщо вона слабо розвинена у даної тканини або даного виду тварини, то пухлина, як правило, не виникне, незважаючи на досить різко виражені малігнізуючі властивості досліджуваного канцерогенного агента.

Для прикладу можна навести відмінності у схильності до розвитку спонтанних і індукованих пухлин у різних тканин організму та у тварин різних видів. Так, шкіра щурів рефрактерна до дії канцерогенних агентів при наявності дуже вираженої чутливості до них підшкірної клітковини цих тварин. Загальновідома і висока несприйнятливості усіх тканин морської свинки до пухлинних захворювань, яку з великими труднощами переборюють у дослідах з канцерогенами.

Вивчення механізму дії на тканини канцерогенних агентів показує велику різноманітність при цьому тканинних реакцій у відповідь на цілком однотипний малігнізуючий вплив. Тут виявляються індивідуальні особливості реакції навіть ідентичних тканин різних представників того самого виду тварини, тієї самої породи або лінії. У зв'язку з цим звичайно виникає питання, чи можливо експериментально змінити ці особливості реакції, ослабити чутливість тканин до канцерогенних впливів і тим самим зменшити можливість розвитку у них злоякісного процесу та навпаки — підвищити сприйнятливості тканин до таких впливів і, отже, посилити імовірність виникнення у них злоякісного новоутворення.

Насамперед, слід, зрозуміло, знати, які особливості цієї реакції, оскільки без цього не можна зрозуміти механізм дії канцерогенних агентів, а тим більше змінити реактивність організму по відношенню до них.

Добре відомо, що кожному раку передують функціональні і морфо-

логічні відхилення, що для його розвитку, що зазнають дуже мало знаємої системи, в особливостях, що при цьому, хоч ми, з точки зору реакцій, які виникають, механізм дії, по-друге, на реакції механізму дії канцерогенних речовин, інтенсивність організму можуть бути різні.

На жаль, досі невідомо, за механізмом, відомі нам речовини, умовних канцерогенів.

Відмінності між клітинними передраками, вуглецю, тіоурацилом, чи здатність викликати виникаючу пухлину, виражені переважно розвитку рака; канцерогенні речовини, зараховані нами, викликають структурну дію, і при цьому протягом часу дуже могутніми морфологічними змінами порушень. Особливо малих доз цих канцерогенних зрушень у пухлини призводять до розширення зазнає обробки канцерогенним агентом.

Очевидно, під впливом генів, які мають і тривале співіснування, що складає стані тканин ще невідомо, далеко не тільки, у цьому нестаття злоякісності, протипухлинного розвитку в даному мати, шкіри людини, найменше більшість, тому цілком обгрунтованим в організації дія хронічних захворювань.

Інший механізм, що й тут все канцерогенного впливу, цьому випадку дуже

логічні відхилення, що рак не виникає враз у цілком здоровій тканині, що для його розвитку необхідні іноді досить тривалі зміни як у клітинах, що зазнають малігнізації, так і в усьому організмі. І, проте, ми дуже мало знаємо про суть цих змін. Нема ніякого сумніву, що в процесі малігнізації відбуваються досить істотні зміни в білково-ензимних системах, в особливостях синтезу і редуплікації нуклеопротейдних сполук, що при цьому в тканинах виникають якісь особливі специфічні риси. І хоч ми, здається, далекі ще до повного розкриття суті біологічних реакцій, які при цьому відбуваються, ми все ж знаємо, що, по-перше, механізм дії на тканини різних канцерогенних агентів не ідентичний, і, по-друге, на реакцію тканин істотно впливають не тільки особливості механізму дії канцерогенних факторів, але й ряд найрізноманітніших неспецифічних для ракового процесу впливів, які своєю дією на обмін речовин, інтенсивність проліферації клітинних елементів і захисні сили організму можуть сильно змінити реакцію на канцерогенний фактор.

На жаль, досі ще нема класифікації канцерогенних хімічних речовин за механізмом їх дії. І все ж нам здається можливим поділити всі відомі нам речовини, що індукують пухлини, на дві групи: істинних і умовних канцерогенів.

Відмінність між ними досить чітко виявляється при вивченні викликаних передракових змін. Так, речовини типу чотирехлористого вуглецю, тіоурацилових сполук, афлатоксину, циказину та інших, маючи здатність викликати в тканинах тяжкі деструктивні процеси з водночас виникаючою проліферативною реакцією, створюють у тканинах чітко виражені передракові зміни, що призводять через тривалий час до розвитку рака; канцерогени типу метилхолантрени, бензпірену та інші, зараховані нами до істинних канцерогенів, мають настільки слабку деструктивну дію, що, по-суті, морфологічно вираженого передрака ми при цьому протягом тривалого часу не відзначаємо. Проте ці речовини є дуже могутніми канцерогенами, і, отже, відсутність добре виражених морфологічних змін не свідчить про відсутність серйозних біологічних порушень. Особливо важливо, що зовсім незначний одноразовий вплив малих доз цих канцерогенів створює при відсутності стійких морфологічних зрушень у тканинах специфічні зміни в них (стан ініціації), які призводять до розвитку пухлин навіть у тому випадку, коли згодом тканина зазнає обробки вже не канцерогенами, а неспецифічним, коканцерогенним агентом.

Очевидно, під впливом умовних, за нашою класифікацією, канцерогенів, які мають виражений токсичний вплив, у тканинах створюється тривале співіснування атрофічно-дегенеративних і проліферативних явищ, що складає основу виникаючого передракового стану. У такому стані тканин ще нема нічого специфічного для злоякісного процесу. Як відомо, далеко не кожен передрак веде до розвитку рака, але очевидно, у цьому нестійкому стані тканин прихована можливість виникнення злоякісності, при наявності еволюційно детермінованої схильності до розвитку в даному напрямку, наприклад, у тканинах шлунка, легені, матки, шкіри людини, печінки щура тощо. Видимо, якщо не всі, то принаймні більшість спонтанних пухлин виникає приблизно так само. І тому цілком обгрунтоване положення про те, що найбільш перспективним в організації протиракової боротьби є раннє виявлення та ліквідація хронічних запальних процесів.

Інший механізм індукції пухлин істинними канцерогенами. Зрозуміло, що й тут все вирішує наявність у тканин сприйнятливості до канцерогенного впливу, і лише при її наявності виникає пухлина. Проте у цьому випадку дуже слабо виявлена морфологія передракових змін;

вони майже відсутні внаслідок дуже слабкої токсичності індукованих речовин. Зрозуміло, що й тут є передраковий період, але його суть не в явних морфологічних порушеннях, а в якихось специфічних функціональних змінах, які не виявляються під мікроскопом. Тепер такі явища можна встановити лише за змінами тканинного обміну в передраковий період та визначенням стадії ініціації в дослідях з коканцерогенезом. Виникнення стадії ініціації безперечно пов'язане з якимось ще мало вивченим специфічним впливом істинних канцерогенів на біологічні особливості тканин, впливом, якого, видимо, позбавлені умовні канцерогени.

Видимо, істинні канцерогени порівняно швидко створюють у тканинах умови, необхідні для синтезу в нуклеопротейдних системах біохімічних комплексів, специфічних для злоякісних пухлин, тих «ракових» нуклеопротейдів, які складають матеріальну основу злоякісності і які, так би мовити, «з трудом» і лише дуже повільно виникають у тканинах при хронічному атрофічно-дегенеративно-проліферативному процесі, індукованому умовними канцерогенами.

На підставі висловлених міркувань можна, видимо, так представити собі розвиток злоякісного процесу.

При трансплантації злоякісних пухлин виникнення злоякісності не відбувається: пухлини виникають розмноженням внесених в організм реципієнта готових злоякісних клітин.

При контакті тканин з умовним канцерогеном у них виникає неспецифічний стан, що повільно розвивається і який іменують передраковим, що полягає в тривалому співіснуванні атрофічно-дегенеративних і проліферативних процесів, на фоні якого при наявності генетично зумовленої схильності тканин до злоякісної трансформації можуть синтезуватися специфічні «ракові» нуклеопротейди з наступним розвитком злоякісного новоутворення.

При контакті тканин з істинним канцерогеном він порівняно швидко викликає виникнення цих специфічних нуклеопротейдів.

При введенні ж пухлиннорідного вірусу в організм реципієнта надходять вже готові «ракові» нуклеопротейди, і розвиток злоякісного захворювання протікає на фоні інтенсивного синтезу і редуплікації специфічних нуклеопротейдних комплексів.

У зв'язку з цим виникає питання, що має теоретичне і практичне значення, — питання про можливість встановлення безпечних доз канцерогенних речовин. Ми знаємо, що для істинних канцерогенів таких доз не існує, оскільки навіть мікрограми та їх частки можуть викликати розвиток пухлини, хоч процент розвитку пухлин та їх латентний період залежать від дози канцерогену. Дослідження нашої лабораторії [1, 4—6] показали, що застосування канцерогенних речовин у малих дозах, які не викликають або майже не викликають розвитку пухлин, створює навіть у віддалених тканинах підвищену сприйнятливості до розвитку злоякісного процесу, виявлену при новому контакті організму з тим же канцерогеном або навіть іншого механізму дії. Так наприклад, малі дози метилхолантрени, бензпірену або ДМБА, апліковані на шкіру мишей, створюють підвищену чутливість не тільки до того самого канцерогену, на тій самій або віддаленій ділянці, але сприяють більш швидкому розвитку пухлин печінки, індукованих ортоаміноазотололом. І навпаки, сенсibilізація ортоаміноазотололом прискорює розвиток пухлин шкіри, індукованих бензпіреном або ДМБА.

Якщо у цих дослідях і сенсibilізація тканин, і наступний контакт з тканинами здійснюються специфічними агентами — канцерогенами, то в дослідях з коканцерогенезом реалізація процесу викликається речовинами неканцерогенними. Після стадії ініціації процес уже набуває спе-

цифічності, і впливом фак-

У зв'язку з особливостей і на фоні контактного прямого впливу показала, що не і актиноміцину лин шкіри і п. D вже при розва [10] виявил або посилено п шкіри у мишей антибіотики, і ранніх стадіях вий до їх дії. різноманітних вітаміну В₁₂.

Прикладів манітних неспецифічності розвитку дані про введення О. О. Богомолві та інших за сили організм.

Нам здається, що здатності тканин пухлини канцерогенний вплив менше значення, чинно детерміновано найрізноманітніші фактори змін.

1. Байгушев
2. Богомол
3. Г. Б. Быховс
4. Терап. арх., 1
5. 1080; Мед. журн
6. Г. Б. Быховс
7. 2, 187; Врач.
8. Медгиз, 1940,
9. М.—Л., Мед
10. 1944, 13, 19; I
11. 3, Богомол
12. 4, (Нейман И. М
13. 5, Нейман И.
14. Основы теоре
15. сы питания, 1
16. 6, Нейман И.
17. онкол., 1956, 1
18. 7, Острянин
19. 8, Пылева З.
20. 9, Пылева З.
21. 6, 75.
22. 10, Финогоно

цифічності, і його клінічний і морфологічний розвиток протікає під впливом факторів, позбавлених специфічної направленості.

У зв'язку з цим, нам здається, заслуговує на увагу зіставлення особливостей розвитку пухлин, індукованих істинними канцерогенами, на фоні контакту організму з різноманітними речовинами, які не дають прямого впливу на розвиток пухлинного процесу. Так, Пильова [8, 9] показала, що введення мишам антибіотиків — біоміцину (тетрацикліну) і актиноміцину *D* прискорює розвиток індукованих канцерогенами пухлин шкіри і печінки, незважаючи на те, що як відомо, актиноміцин *D* вже при розвинутих пухлинах виявляє лікувальний вплив. Фіногенова [10] виявила аналогічний вплив еритропоєтинів, які вводять ззовні або посилено продукують в організмі. І в цих дослідях розвиток пухлин шкіри у мишей значно прискорювався. Особливо слід відзначити, що і антибіотики, і еритропоєтини були активними при введенні їх саме на ранніх стадіях канцерогенезу. Видимо, процес ініціації особливо чутливий до їх дії. Таке ж чітко виражене прискорення розвитку пухлин за різноманітних умов досліду показала Остряніна [7] при введенні мишам вітаміну B_{12} .

Прикладів, які показують можливість протилежного впливу різноманітних неспецифічних факторів на організм, які призводять до ослаблення розвитку злогокісного процесу, в літературі немало, включаючи дані про введення цитотоксинів проти сполучної тканини (АПС О. О. Богомольця), чужорідного білка в малих дозах, переливання крові та інших засобів, які підвищують неспецифічним шляхом захисні сили організму.

Нам здається, що викладене чітко демонструє значення реактивності тканин при розвитку злогокісного процесу. Безсумнівно, при індукції пухлини канцерогенний фактор відіграє досить істотну роль. Але не менше значення має й здатність відповідних тканин реагувати на канцерогенний вплив. Ця здатність тканин, зрозуміло, в основному генетично детермінована, але вона може бути змінена в той чи інший бік найрізноманітнішими специфічними і неспецифічними факторами, що впливають на напрямок та інтенсивність процесів обміну речовин і клітинної проліферації. При цьому не слід забувати, що й канцерогенні фактори змінюють сприйнятливості організму до канцерогенних впливів.

Література

1. Байгушева М. М.— Патол. физиол., 1967, 11, 3, 30.
2. Богомолец А. А.— В кн.: Пробл. борьбы с раком. Труды совещ. по борьбе с раковыми заболеваниями при НКЗ, М., 1926, 110; Моск. мед. журн., 1929, 3-4, 1; Терап. арх., 1929, 7, 108; Нов. хирург. арх., 1931, 24, 2, 147; Клини. мед., 1934, 12, 1080; Мед. журн. АН УССР, 1934, 4, 1, 1; в кн.: Злокач. новообраз. под ред. Г. Б. Быховского и П. А. Кучеренко, К., 1937, Изд. 2, 8; Вопр. онкол., 1937, 11, 2, 187; Врач. дело, 1938, 8, 561; в кн.: Труды съезда онкологов УССР, М.—Л., Медгиз, 1940, 9; в кн.: Общая и частная онкология, под ред. А. В. Мельникова, М.—Л., Медгиз, 1940, 1, 389; Сов. медицина, 1944, 9, 3; Мед. журнал АН УССР, 1944, 13, 19; Врач. дело, 1945, 9—10, 385.
3. Богомолец А. А., Нейман И. М.— Вестн. микробиол., 1927, 6, 1, 33.
4. (Нейман И. М.) Neiman J. M.— Euror. J. Cancer., 1968, 4, 537.
5. Нейман И. М.— В кн.: Проблемы реактивности и шока, М., Медгиз, 1952; 83; Основы теоретич. онкол., М., Медгиз, 1961; Вопросы онкол., 1965, 11, 7, 63; Вопросы питания, 1967, 26, 3, 3; в кн.: Пути развития соврем. онкол., К., 1970, 40.
6. Нейман И. М., Синай А. Я.— Мед. журн. АН УССР, 1951, 21, 5, 28; Вопросы онкол., 1956, 2, 77.
7. Острянина А. Д.— Патол. физиол., 1971, 15, 1; Вопросы питания, 1971, 30, 2.
8. Пильова З. А.— Патол. физиол., 1970, 14, 1, 54; Вопросы питания, 1970, 29, 1, 71.
9. Пильова З. А., Вышеславова М. Я.— Бюлл. exper. биол. и мед., 1970, 69, 6, 75.
10. Финогенова М. А.— Патол. физиол., 1971, 15, 1.

SPECIFIC AND NON-SPECIFIC MECHANISMS IN REGULATION OF THE MALIGNANT PROCESS DEVELOPMENT

I. M. Neiman

Moscow

Summary

The significance of the genetically conditioned predisposition of tissues to the effect of carcinogenic factors as well as the effect of non-specific actions on the tissue susceptibility to the development of malignant process are discussed. Division is suggested of chemical carcinogens into true and conditioned ones according to the peculiarities of precancer development under their influence. The conditioned carcinogens create a classic precancer with a prolonged co-existence of atrophic-degenerative and proliferative processes (CCl_4 , thiouracil, aflatoxin, cycasine, etc.); under such conditions in the genetically disposed tissues specific "cancerous" nucleoproteids, which are a material substrate of malignancy are slowly formed. The true carcinogens (methylcholantren, benzpyren, etc.) almost without creating morphologically pronounced precancer at early stages, quickly result in the synthesis of "cancerous" nucleoproteids in tissues even with application of very small doses. The mechanism of spontaneous tumours' development is usually closer to that observed under the effect of conditioned carcinogens (chronical inflammation, morphologically explicit precancer). When introducing tumour generating viruses, the organism obtains already finished "cancerous" nucleoproteids.

ДОСЛІДЖ

Кафедра па

В історії нау старих, наче тв приводить до в Так було і з (звернув увагу на інституті перелин факт прогресуюч крові, спостереж ними крові. Зв рідкої частини к крові після кров відбуватись і пр внаслідок їх зру

Для з'ясува розпочати його лись дані про крові, а також в органах у по В результаті бу дійсно поряд з цитів у крові ві їх кількості вна на ретикуло-ендо

Ці дані св вчених. Здавало стає в той моме зуються з депо мозку.

Як ми бачи У ті роки він ду ступав з цих пи Зрозуміло, такі ного аспекту, з прямо про це го також з того, щ ні напрямки мо тання кореспонд кресдив їх діале ливання крові, про одне з них, в природі. Вже після взяття кр довжує зменшує ві... має сприят ренням речовин,