

УДК 612.6.03:612.111.32

Я. Г. Ужанский

К МЕХАНИЗМУ СТИМУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ И РЕГЕНЕРАЦИИ КЛЕТОК И ТКАНЕЙ ПО А. А. БОГОМОЛЬЦУ

Научные интересы и деятельность А. А. Богомольца распространялись на многие актуальные проблемы медицины. Но среди них можно выделить одну, которая интересовала его более других и в которой он достиг наибольших вершин, — это действие АЦС на клетки и ткани. Начиная с классической диссертации А. А. Богомольца, в которой впервые была показана липоидная природа инкрета коры надпочечников и его участие в реакциях организма на сильные напряжения, и далее при изучении ряда проблем — инфекционного процесса, онкологии, геронтологии, регенерации костей, кроветворения и др. — вопрос о стимуляции клеток и тканей специфическими цитотоксическими сыворотками постоянно приковывал его внимание.

И сегодня, когда мы озираем научную деятельность А. А. Богомольца с высоты прошедших лет и новых научных знаний, мы можем смело сказать, что научная мысль А. А. Богомольца значительно опережала его время.

Изучение АЦС как лечебного средства показало эффективность и широкий диапазон ее действия. Однако АЦС была не простым очередным новым средством лечения. Это было предложение оригинального, принципиально нового способа лечебного воздействия на организм. Но и такое понимание не исчерпывает ее значения. Мы вправе сегодня сказать, что учение об АЦС это выражение глубокого понимания рациональных путей терапии на основе широких биологических представлений о физиологических функциях организма.

В связи с этим уместно вспомнить как А. А. Богомольц отводил одно из наиболее, казалось бы, сильных возражений против АЦС — широкий диапазон ее действия, дающий основание относить ее к панацее: «Нас не должна удивлять поливалентность антиретикулярной сыворотки. Поливалентна не сыворотка, а физиологическое значение элементов активной мезенхимы, этого корня организма» [1, с. 185]. Действие же АЦС, можно продолжить, строго специфично. Что касается представления о физиологической системе соединительной ткани, то оно тоже выдержало испытание временем. Теперь уже никто не сомневается в ее важном физиологическом значении.

Каков же механизм стимулирующего действия АЦС и вообще всех специфических цитотоксинов на клетки и ткани? В настоящее время можно добавить мало принципиально нового к выдвинутому ранее представлению [1, с. 138, 2, 3, 4]. Следует различать две стороны их действия. Одна — «собственно цитотоксическое» действие сыворотки, состоящее в соединении цитотоксического антитела с соответствующим антигеном и получении — более или менее сложным путем (посредством лимфоцитов *T* и *B*, макрофагов) — в конечном счете повреждения и разрушения антигена или клеток с образованием продуктов их распада.

Другая сторона действия сыворотки — это «собственно стимулирующее» ее влияние на остающиеся в организме неповрежденные го-

мологичные клетки. Механизм влияния самих продуктов распада, лимфоцитов, нервной системы.

В биологии до сих пор не могла бы объяснить механизм действия сыворотки после их повреждения или разрушения.

Поэтому я позволю себе более изученной модели регенерации, пользуясь полученными данными о механизме регенерации клеток и стимулирующего действия цитотоксинов.

Мне выпало счастье в институте регенерации красной крови А. А. Богомольца. У моего учителя была определенная концепция относительно этого процесса. В дальнейшем я продолжал развивать сложившуюся концепцию.

В основе нашей концепции — повышение эритроидиереза в постгеморрагическом периоде. Богомольц придавал ему большое значение в обзоре и методологии исследования.

С целью проверки достоверности были проведены опыты также и при гипоксическом состоянии крови — при гипоксическом и при кобальтовой полициемии. Новые методы исследования — анализ массы крови, осмотическая чувствительность эритроцитов, продолжительности жизни эритроцитов в электронной микроскопии, тесты и др. В результате были подтверждены.

Если рассматривать обильное образование эритроцитов в процессе эволюции, то естественно распаду эритроцитов должна предшествовать регенерация эритроцитов.

Согласно с данными других авторов, что продукты эритроидиереза стимулируют эритроидиерез с помощью своего свойства — таким свойством обладают продукты распада ретикулы [5]. Этот факт был примечательным представлением о продуктах распада эритроцитов в стимуляторах эритроидиереза, в которых погибают именно старые эритроциты.

Очередным вопросом при изучении регенераторного эритроидиереза в природе. В процессе эволюции получило широкое распространение только тогда, когда происходят патологические изменения. Больше данных о том, что они происходят в патологических условиях. А. А. Богомольц в своей научной деятельности высказывался за то, что в нормальных физиологических условиях эритроидиереза не происходит.

мологичные клетки. Механизм этого действия менее ясен. Это может быть влияние самих продуктов распада клеток (А. А. Богомолец), антител, лимфоцитов, нервной системы и т. д.

В биологии до сих пор нет единой признанной теории, которая могла бы объяснить механизм регуляции регенерации клеток в организме после их повреждения или в результате их старения.

Поэтому я позволю себе остановиться на одной сравнительно более изученной модели регенерации клеток — регенерации эритроцитов, и, пользуясь полученными при этом некоторыми новыми данными о механизме регенерации клеток, вернуться к рассмотрению механизма стимулирующего действия цитотоксинов на клетки и ткани.

Мне выпало счастье в течение нескольких лет изучать процесс регенерации красной крови под непосредственным руководством А. А. Богомольца. У моего учителя и соответственно у меня сложилась определенная концепция относительно некоторых аспектов механизма этого процесса. В дальнейшем, работая уже с моими сотрудниками, я продолжал развивать сложившиеся ранее теоретические взгляды.

В основе нашей концепции лежит обнаруженное нами в эксперименте повышение эритродиереза в организме при регенерации крови в постгеморрагическом периоде. Этот факт был знаменателен и А. А. Богомолец придавал ему большое значение, упоминая его во многих статьях обзорного и методологического характера.

С целью проверки достоверности и закономерности феномена были проведены опыты также и при других классических формах регенерации крови — при гипоксической гипоксии на высотах или в барокамере и при кобальтовой полицитемии. Использовались самые разнообразные методы исследования — гистоморфологические, определения общей массы крови, осмотической и кислотной резистентности эритроцитов, продолжительности жизни эритроцитов, исследования с помощью электронной микроскопии, изотопной методики, иммунологическими тестами и др. В результате первоначальные выводы были подтверждены.

Если рассматривать обнаруженный феномен, — который мы впоследствии назвали феноменом А. А. Богомольца, — как выработавшийся в процессе эволюции, то естественно было предположить, что продукты распада эритроцитов должны быть важным звеном в механизме регенерации эритроцитов.

Согласно с данными других авторов, наши исследования показали, что продукты эритродиереза действительно обладают эритропоэз-стимулирующими свойствами [8]. Был, кроме того, выявлен факт, что таким свойством обладают продукты распада зрелых эритроцитов, продукты же распада ретикулоцитов, напротив, тормозят эритропоэз [5]. Этот факт был примечателен тем, что он хорошо согласовывался с представлением о продуктах распада эритроцитов как физиологических стимуляторах эритропоэза, поскольку в физиологических условиях погибают именно старые эритроциты.

Очередным вопросом проблемы являлось также изучение механизма регенераторного эритродиереза. Возникло предположение об аутоиммунной его природе. В настоящее время учение об аутоиммунных процессах получило широкое развитие. Принято считать, что они встречаются лишь при патологических условиях. Однако накапливается все больше данных о том, что они осуществляются и в нормальных физиологических условиях. А. А. Богомолец еще в 1935 г. в весьма определенной форме высказывался за вероятность образования аутоцитотоксических веществ и в нормальных физиологических условиях. Причем интересно, что

его аргументы (возможность изменения антигенных свойств стареющих клеток и др.) вполне отвечают современным представлениям учения об аутоиммунитете [1, с. 143].

В 1959—1960 г. мне впервые, а позднее вместе с Е. С. Тихачек удалось показать [8], что процесс регенерации крови связан с аутоиммунными явлениями. В период регенераторного эритродиереза наблюдаются положительные аутоиммунные реакции. Мы отмечали при постгеморрагической анемии у собак и кроликов появление положительной прямой реакции Кумбса; при гипоксической гипоксии у людей и животных — положительную прямую реакцию Кумбса и Бойдена; при экспериментальной фенилгидразиновой анемии — прямую и непрямую реакцию Кумбса и реакцию Бойдена.

В последние годы представление об аутоиммунной природе регенераторного эритродиереза получило подтверждение в оригинальных работах Пуховой [6], использовавшей в своих исследованиях методику Н. Н. Клемпарской с выявлением «аутобляшкообразующих клеток» (АБОК). Следуя нашей схеме исследований, она в эксперименте на животных обнаружила увеличение количества АБОК в постгеморрагическом периоде, при гипоксической гипоксии и при кобальтовой полицитемии. Доказывая иммунную природу АБОК, она пришла к выводу об аутоиммунном клеточном механизме регенераторного эритродиереза.

Таким образом, подтверждается еще одно предвидение А. А. Богомольца — участие аутоиммунных механизмов в физиологических процессах — и раскрывается еще один новый аспект механизма регуляции эритропоэза.

В целом вырисовывается следующая схема механизма регуляции эритропоэза. При повреждении эритроцитов в организме экзогенными или эндогенными факторами в физиологических условиях или при стрессовых ситуациях в циркуляцию поступают продукты их распада, часть из которых эритропоэтически активна. Механизм эритродиереза — внутри- и внеклеточный — обусловлен, по крайней мере частично, аутоиммунным механизмом. Биологически активные продукты эритродиереза стимулируют эритропоэз.

С этих позиций в новом свете представляется и роль гипоксии как регулятора эритропоэза. Во всех руководствах можно встретить указание, что гипоксия стимулирует эритропоэз. В действительности же, — как показали обстоятельные исследования этого вопроса в нашей лаборатории [8, 13], — гипоксия костного мозга снижает синтез белка в нем и уменьшает эритропоэз. Костный мозг, не составляя исключения, как всякий усиленно работающий орган, нуждается в повышенном его снабжении кислородом. При повышенной регенерации крови увеличивается потребление кислорода в костном мозге и окислительное фосфорилирование митохондрий. Гипоксия ведет к усилению катаболических процессов в организме, частным случаем которых является эритродиерез, и лишь вторично и опосредствованно через действие высвобождающихся при эритродиерезе биологически активных веществ и образования эритропоэтина стимулирует регенерацию крови.

Из гуморальных веществ в настоящее время хорошо изучено действие эритропоэтина [11], который является специфическим стимулятором эритропоэза. Пока неясно, в каких взаимоотношениях он находится с эритропоэзстимулирующими продуктами распада эритроцитов [10, 12]. Интересные в этом отношении данные относительно роли почек в эритродиерезе, получены в последнее время [5]. Кроме эритропоэтина выявлено, хотя и менее четко, действие и ряда других гемопоэтинов — лейкопоэтинов [7], тромбоцитопоэтинов и др. Есть некоторые

основания предполагать, что после ее повреждения участие в регенерации любых клеток и то-органопоэтинов [9]. Если механизма регенерации клеток к вопросу о механизме стимуляции клеток и тканей, то можно мерности.

В обоих случаях процесс **повреждением и разрушением** осуществляется самими процессами регенерации это запрограммированный процесс разрушения клеток процесса.

Далее, в обоих случаях **иммунные процессы**. При введенные антитела, при факторы аутоиммунные антитела

При обоих процессах **регенерации**. При регенерации эритроцитов и эритропоэтинов. При цито-гисто-органопоэтинов

Наконец, в обоих процессах **как** теперь известно, макро- и микроиммунного процесса ток, передавая информацию в нейших фазах регенерации

Все это показывает, что глубоко проникать в тайны процессов. Не зная еще много регенерации клеток, он предлагает такой способ, который по существу повторяется

ON THE MECHANISMS OF REGENERATION AND FUNCTION

The aim of the article is to study the important physiological role of the cellular cytotoxic serum (ACS) were years the role of the connective tissue the organism and the idea of the comparison of the mechanism of action some new views on the physiological similarity. In both cases there occur humoral factors of regeneration, p

Medical Institute, Sverdlovsk

С п

1. Богомолец А. А. Избранные
2. Богомолец О. А. О механизме

ность. — В кн.: АИС в лечебн

щих
ния
чек
уто-
наб-
при
жи-
дей
ена;
пря-
еге-
ных
дику
ок»
на
аги-
ли-
оду
еза.
ого-
про-
ции
ции
ами
рес-
ать
нут-
им-
еза
как
за-
з,—
ла-
а в
ния,
юм
ве-
ное
ли-
тся
вие
ве-
ви.
ей-
ля-
хо-
тов
ли
ро-
по-
ые

основания предполагать, что в механизме регенерации костной ткани после ее повреждения участвуют остеопоетины. Весьма вероятно, что регенерация любых клеток и тканей связана с образованием цито-гисто-органопоетинов [9]. Если теперь, рассмотрев некоторые особенности механизма регенерации клеток на модели кроветворения, мы вернемся к вопросу о механизме стимулирующего действия цитотоксинов на клетки и ткани, то можно отметить, что они имеют общие закономерности.

В обоих случаях процесс регенерации клеток тесно связан с повреждением и разрушением клеток. При действии цитотоксинов это осуществляется самими цитотоксинами; в условиях физиологической регенерации это запрограммировано в самом механизме регенерации: процесс разрушения клеток является как бы фазой регенерационного процесса.

Далее, в обоих случаях в механизме разрушения клеток участвуют **иммунные процессы**. При действии цитотоксинов — это искусственно введенные антитела, при физиологической регенерации — это эндогенные аутоиммунные антитела.

При обоих процессах образуются **гуморальные стимуляторы регенерации**. При регенерации эритроцитов — это продукты распада эритроцитов и эритропоетин. При действии цитотоксинов — это гемопоэтины или цито-гисто-органопоетины.

Наконец, в обоих процессах важную роль выполняют **макрофаги**. Как теперь известно, макрофаги не только «мусорщики», но и участники иммунного процесса и, по-видимому, процесса регенерации клеток, передавая информацию другим клеткам, заинтересованным в дальнейших фазах регенерационного процесса.

Все это показывает, что автор АЦС и учения о цитотоксинах умел глубоко проникать в тайны еще не открытых физиологических процессов. Не зная еще многих деталей и закономерностей механизмов регенерации клеток, он предвидел многие из них и в результате смог предложить такой способ стимуляции функций клеток в организме, который по существу повторял физиологический механизм регенерации.

Ya. G. Uzhansky

ON THE MECHANISM OF STIMULATING CELL AND TISSUE REGENERATION AND FUNCTIONS ACCORDING TO A. A. BOGOMOLETZ

Summary

The aim of the article is to demonstrate that the A. A. Bogomoletz's ideas of the important physiological role of the connective tissue and its stimulation with the antireticular cytotoxic serum (ACS) were quite fruitful but ahead of time. Only in the recent years the role of the connective tissue in the defensive and regenerative processes of the organism and the idea of the ACS action have been evaluated in full measure. A comparison of the mechanism of action of the specific cytotoxins on the cell regeneration with some new views on the physiological mechanism of cell regeneration showed their similarity. In both cases there occur the same processes: cell destruction, immune factors, humoral factors of regeneration, macrophage action and tissue activation.

Medical Institute, Sverdlovsk

Список литературы

1. Богомолец А. А. Избранные труды. В 3-х т. Киев, 1958, т. 3, с. 138, 143, 185.
2. Богомолец О. А. О механизме действия АЦС и тестах, показывающих ее эффективность. — В кн.: АЦС в лечебной практике. Киев, 1967, с. 15—27.

3. Богомолец О. А. Влияние антиретикулярной цитотоксической сыворотки (АЦС) на заживление переломов. Киев, Изд-во АН УССР, 1944.
4. Нейман И. М. О механизме действия цитотоксинов и о цитотоксической стимуляции соединительной ткани.— В кн.: Цитотоксины в современной медицине. Киев, 1956, с. 9—15.
5. Новиков Н. М., Блюм Л. И. и др. О роли эритродиереза и продуктов распада эритроцитов в механизмах регуляции эритропоэза.— В кн.: Механизмы повреждения, резистентности, адаптации и компенсации: Тез. докл. II Всесоюз. съезда патофизиологов. Ташкент, 1976, т. 1, с. 383—384.
6. Пухова Я. И. Аутоиммунный клеточный механизм физиологического разрушения эритроцитов. Новосибирск: Наука, 1979. 136 с.
7. Скуратов В. Л., Юшков Б. Г. Влияние нейтрофилов и лимфоцитотоксических сывороток на лейкопоэз.— В кн.: Цитотоксины в современной медицине. Киев, 1972, вып. 6, с. 120—124.
8. Ужанский Я. Г. Физиологические механизмы регенерации крови. М.: Медицина, 1968.
9. Ужанский Я. Г. Гемопоэтины и цито-гисто-органопоэтины.— В кн.: Механизмы повреждения, резистентности, адаптации и компенсации: Тез. докл. II Всесоюз. съезда патофизиологов. Ташкент, 1976, т. 1, с. 395—396.
10. Ужанский Я. Г., Новиков Н. М. и др. Влияние продуктов распада эритроцитов на стволовые клетки и образование эритропоэтина.— Бюл. эксперим. биологии, 1977, № 8, с. 143—145.
11. Федоров Н. А., Кахетелидзе М. Г. Эритропоэтин. М.: Медицина, 1973.
12. Юшков Б. Г., Фраш В. Н., Новиков Н. М. и др. Гипотеза местной регуляции кроветворения.— В кн.: Механизмы повреждения и адаптации функциональных систем организма. Свердловск, 1978, с. 15—22.
13. Ястребов А. П., Попугайло М. В. и др. Механизмы регенерации кроветворной ткани при гипоксии.— В кн.: Механизмы повреждения и адаптации функциональных систем организма. Свердловск, 1978, с. 10—15.

Свердловский
медицинский институт

Поступила в редакцию
4.XI 1980 г.

УДК 612.6.054:616—006

РАЗВИТИЕ ИДЕЙ А. ИЗУЧЕНИЯ РЕАКТИВНОСТИ ПРИ ОПУХОЛИ

Будучи ученым чрезвычайно внес большой вклад в развитие широта подхода к узловым, определила и его влияние на взгляды на организм как на действия факторов внешней среды организма в возникновении и развитии опухолей. А. А. Богомолец подчеркивал, что связано с нарушением «тканевых» систем автономности опухолей и их развития: «В основных моментах организма и их обобщенного механизма ауторегуляции и регуляции... Непременным условием опухолевой является потеря ею с остальным организмом»*. А. А. Богомолец о реактивности в формировании и развитии нормальной реактивности организма определяющим возможность возникновения биологических процессов, в том числе актуально и современно звучат силами организма, являющимися и лечащего врача.

Фактическую постановку проблемы «Организм и опухоль» следовало, под влиянием которого в нашей ССР широко и взаимосвязности и диспозиции к злокачественным системам организма в их возникновении свое дальнейшее и плодотворное последовательное, а с 1960 г. в рамках клинической онкологии МЗ УССР проблем онкологии им. Р. Е. Илизарова лишь на основных направлениях области изучения реактивности и приведем некоторые полученные результаты к изучению механизмов злокачественности путей терапевтических воздействий.

В последнее десятилетие усложнение эндокринологии и неинфекцион-

* Избранные труды в 3-х томах, К.