

В. Г. Пинчук

РАЗВИТИЕ ИДЕЙ А. А. БОГОМОЛЬЦА В ОБЛАСТИ ИЗУЧЕНИЯ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА ПРИ ОПУХОЛЕВОМ ПРОЦЕССЕ

Будучи ученым чрезвычайно широкого диапазона, А. А. Богомолец внес большой вклад в развитие патологической физиологии. Именно широта подхода к узловым, основополагающим проблемам патологии определила и его влияние на развитие онкологии. Это прежде всего взгляды на организм как на единое целое, развивающийся в условиях действия факторов внешней среды, его положения о роли реактивности организма в возникновении и развитии патологических процессов. А. А. Богомолец подчеркивал, что развитие злокачественного процесса связано с нарушением «тканевого равновесия», всегда отрицал взгляды об автономности опухолей и справедливо указывал на роль нервной системы в их развитии: «В основе корреляций между клеточными элементами организма и их обоюдостороннего уравнивания лежит механизм ауторегуляции и регуляции через посредство нервных рефлексов... Непременным условием превращения нормальной клетки в опухолевую является потеря ею коррелятивных функциональных связей с остальным организмом»*. Трудно переоценить значение учения А. А. Богомольца о реактивности организма, сыгравшего огромную роль в формировании и развитии онкологии. Он писал, что нарушение нормальной реактивности организма является основным фактором, определяющим возможность возникновения, развития и исхода патологических процессов, в том числе и злокачественного. Исключительно актуально и современно звучат его мысли об управлении защитными силами организма, являющимися наилучшим помощником и больного, и лечащего врача.

Фактическую постановку исключительно актуальной сейчас проблемы «Организм и опухоль» следует связывать с именем А. А. Богомольца, под влиянием которого в мае 1938 г. на I съезде онкологов Украинской ССР широко и взаимосвязанно обсуждались проблемы резистентности и диспозиции к злокачественным опухолям, роль различных систем организма в их возникновении и развитии. Эти вопросы нашли свое дальнейшее и плодотворное развитие в работах его учеников и последователей, а с 1960 г. в работах Института экспериментальной и клинической онкологии МЗ УССР, преобразованного затем в Институт проблем онкологии им. Р. Е. Кавецкого АН УССР. Мы остановимся лишь на основных направлениях исследований нашего института в области изучения реактивности организма при опухолевом процессе и приведем некоторые полученные результаты, способствовавшие выяснению механизмов злокачественного роста и разработке эффективных путей терапевтических воздействий.

В последнее десятилетие успехи молекулярной биологии, биохимии, эндокринологии и неинфекционной иммунологии способствовали пло-

* Избранные труды в 3-х томах, Киев, 1958, т. 3, с. 15.

творной разработке Р. Е. Кавецким и его учениками концепции о взаимоотношениях опухоли и организма.

Результаты этих многочисленных исследований были обобщены Р. Е. Кавецким в его монографии *. Взаимоотношения опухоли и организма осуществляются благодаря различным механизмам, среди которых основными являются нервная, эндокринная и иммунная системы. Все это обуславливает как предрасположение, так и резистентность организма к развитию опухолевой болезни.

В последние годы в нашем институте в отделах, руководимых К. П. Балицким и О. А. Уманским, получены новые данные о механизмах неспецифической и специфической иммунологической резистентности организма при развитии в нем неопластического процесса. При изучении специфической иммунологической реактивности у интактных мышей линии *C57BL* и *BALB/c* до введения им канцерогена или онкогенного вируса обнаружен высокий уровень естественных антител к опухолевым клеткам, индуцированным метилхолантеном или вирусом саркомы Молони. Эти естественные антитела, возможно, обуславливают, наравне с естественными киллерами, резистентность организма к трансформированным клеткам при их возникновении и на первых этапах их развития.

В процессе развития и роста опухоли, индуцированной метилхолантеном, в сыворотке мышей линии *BALB/c* и *C57BL*, обнаружены антитела к опухолевым клеткам. При индукции опухоли вирусом саркомы Молони и ее прогрессивном течении (в результате развития опухоли животное погибает) уровень антител не изменяется в сыворотке этих мышей, а при волнообразном течении (опухоль растет прогрессивно, а затем рассасывается) наблюдается повышение уровня антител к опухолевым клеткам.

В процессе роста опухоли, индуцированной химическим канцерогеном и онкогенным вирусом, противоопухолевая активность лимфоцитов снижается по мере роста опухоли.

Взаимодействие гуморальных (противоопухолевые антитела) и клеточных (коммитированные лимфоциты) факторов приводит к модификации противоопухолевой активности. У животных в поздней стадии развития бластомного процесса сыворотка не только снижает противоопухолевую активность лимфоцитов, но приводит к тому, что они стимулируют рост опухоли.

Таким образом, опухолевый процесс, вызванный химическим канцерогеном или онкогенным вирусом, сопровождается снижением иммунного ответа, т. е. иммунодепрессией.

Для определения степени снижения иммунной реакции организма были использованы неспецифические реакции, характеризующие уровень иммунного ответа. К таким реакциям относится определение содержания антителообразующих клеток в селезенке подопытных животных, выявляемое с помощью методики локального гемолиза в геле в ответ на введение тест-антигена — эритроцитов барана, а также способность лимфоцитов селезенки и лимфатических узлов трансформироваться под влиянием митогена — фитогемагглютинина (ФГА). Так, при изучении реакции бластной трансформации у мышей, которым вводили метилхолантрен, установлено, что по мере увеличения дозы канцерогена снижается способность лимфоцитов трансформироваться под влиянием ФГА; такое же снижение наблюдается у мышей при развитии опухоли, причем тем сильнее, чем дальше зашел бластомный процесс.

* Кавецкий Р. Е. «Взаимодействие опухоли и организма» (1977).

Аналогичная закономерность которых опухоль индуцирова-

К патогенетическим факторам относится гемостатическая система. В течение ряда лет занимают в научных исследованиях обнаружение системы крови тормозит разрастание сформировавшихся опухолей из циркулирующих в организме клеток, оказывая действие фибрина, в организме новообразований. Связь между этими клетками и основным узлом организма.

На основании этих данных о влиянии факторов среды и разработана новая схема в лечении больных. В соответствии с функцией свертывающей системы крови опухоль, когда да формулированием метастазов из клеток. Поскольку при наличии противосвертывающей системы диссеминационных процессов в нормализации функции крови.

Получен ряд новых и оригинальных данных о влиянии факторов на развитие нервной системы в патологическом состоянии.

Большое внимание в патогенезе опухоли уделяется гипоталамусу в развитии опухоли. Этого образования состоит в регуляции реакций и поддержании, тактике организма. В экспериментах, проведенных с индуцированными и патологическими опухолями, выявлено развитие злокачественного процесса при функциональной активности связанной с регуляцией функций отдела вегетативной нервной системы. Показано, что факторы гипоталамических ядер, тонус кортикостероидов в плазме к иммуногенности вводимых в этой области гипоталамуса факторов приводит к повышению симпатно-адреналовой системы, обуславливают повышение активности организма, ускорение рассасывания, торможение развития индуцированных опухолей.

Экспериментальные данные являются основанием для определения роли организма не только в экспериментальной, но и в клинической практике. Компетентность защитных реакций, которую можно применять в методах для разработки методов, кор-

вза- Аналогичная закономерность отмечена на лимфоцитах животных, у которых опухоль индуцировали с помощью онкогенного вируса.

К патогенетическим факторам противоопухолевой резистентности относится гемостатическая система организма, изучением которой в течение ряда лет занимаются в нашем институте. В результате многочисленных исследований обнаружено, что активация противосвертывающей системы крови тормозит развитие индуцированных опухолей, угнетает рост сформировавшихся опухолевых узлов и образование новых узлов из циркулирующих в организме клеток. Наряду с этим показано скрепляющее действие фибрина, откладывающегося в межклеточном пространстве новообразований. Это задерживает процесс отрыва опухолевых клеток от основного узла и дальнейшее распространение их по организму.

На основании этих данных предложена новая концепция двойственного влияния факторов системы гемостаза на опухолевый процесс и разработана новая схема воздействия на систему гемостаза онкологических больных. В соответствии с этой схемой, активация противосвертывающей системы крови целесообразна только после удаления опухолевого очага, когда дальнейшее развитие процесса связано с формированием метастазов из оставшихся в организме злокачественных клеток. Поскольку при наличии в организме опухолевого узла активация противосвертывающей системы крови может привести к усилению диссеминационных процессов, в этот период необходимо содействовать нормализации функционального состояния свертывающей системы крови.

Получен ряд новых и оригинальных факторов об участии разных отделов нервной системы в патогенезе опухолевого роста.

Большое внимание в последние годы было уделено изучению роли гипоталамуса в развитии опухолевого процесса. Основная функция этого образования состоит в интеграции соматических и висцеральных реакций и поддержании, таким образом, постоянства внутренней среды организма. В экспериментах, проведенных на кроликах, крысах и мышах с индуцированными и перевивными опухолями, установлено, что развитие злокачественного процесса вызывает закономерное изменение функциональной активности области задних гипоталамических ядер, связанной с регуляцией функции коры надпочечников, симпатического отдела вегетативной нервной системы и иммунологических процессов в организме. Показано, что функциональное состояние области задних гипоталамических ядер, тонус симпато-адреналовой системы и уровень кортикостероидов в плазме крови находятся в прямой зависимости от иммуногенности вводимых в организм антигенов. Электростимуляция этой области гипоталамуса через хронически вживленные в мозг электроды приводит к повышению функции коры надпочечников, тонуса симпато-адреналовой системы и активации иммунных реакций. Эти изменения обуславливают повышение противоопухолевой резистентности организма, ускорение рассасывания трансплантированных опухолей и торможение развития индуцированных химическим канцерогеном опухолей.

Экспериментальные данные, полученные в нашем институте, послужили основанием для определения иммунологической компетентности организма не только в эксперименте, но и в клинике, поскольку иммунологическая компетентность обуславливает уровень противоопухолевых защитных реакций, которые в свою очередь определяют эффективность применяемых методов терапии опухолевой болезни, а также для разработки методов, коррегирующих эту компетентность.

ком- ется в усилении реакции «трансплантат против хозяина», в повышении
щие цитотоксичности иммунных лимфоцитов по отношению к клеткам-
чув- мишеням.

В нашем институте разрабатывались также вопросы специфиче-
ской иммунотерапии. В проведенных в последнее время экспериментах
установлено, что если у мышей линии *BALB/c* после прививки им
взвеси клеток сингенной саркомы, индуцированной метилхолантеном,
удалить опухолевый узел, достигший определенных размеров, с по-
следующей внутрикожной иммунизацией живыми опухолевыми клет-
ками, то они живут почти в три раза дольше, чем контрольные.

С целью предотвращения развития рецидивов и метастазов у онко-
логических больных проводили специфическую иммунизацию их на-
тивными не обработанными, аутологичными опухолевыми клетками,
стерильно полученными во время операции. Ни в одном случае не было
отмечено приживления введенных опухолевых клеток, а также побоч-
ных явлений. У больных раком легкого отмечалось субъективное и
объективное улучшение, а также повышение изученных показателей
иммунологической реактивности по сравнению с больными аналогичной
контрольной группы. Средняя продолжительность жизни больных конт-
рольной группы составляла $16,1 \pm 3,04$, а иммунизированных — $46 \pm$
 $\pm 5,9$ мес.

Таким образом, в течение нескольких десятилетий Р. Е. Кавец-
кий и его ученики, творчески развивая идеи А. А. Богомольца, иссле-
довали механизмы противоопухолевой резистентности как часть проб-
лемы взаимоотношений опухоли и организма. В течение этого периода
совершенствовались методические приемы, но методологический под-
ход к этой проблеме оставался один и тот же — опухолевая болезнь —
не местный процесс, а общее заболевание всего организма, протекаю-
щее на фоне снижения как естественной резистентности, так и иммуно-
логической компетентности организма, которое обуславливает сниже-
ние эффективности иммунного надзора и иммунной противоопухолевой
реакции, что проявляется в приживлении трансформированной опухо-
левой клетки и ее превращении в опухолевый узел.

Хотя методы коррекции иммунологической компетентности, стиму-
ляции иммунологического ответа организма изменились и усовершен-
ствовались, суть их осталась та же — устранить иммунную депрессию,
усилить противоопухолевую реакцию организма с помощью специфи-
ческой иммунизации и неспецифической стимуляции при использовании
биологических, химических и синтетических стимуляторов.

Институт проблем онкологии
АН УССР, Киев

Поступила в редакцию
4.XI 1980 г.

V. G. Pinchuk

THE DEVELOPMENT OF A. A. BOGOMOLETZ'S CONCEPTIONS IN THE STUDY OF ORGANISM REACTIVITY DURING THE TUMOUR PROCESS

Summary

The paper deals with a generalization of the results of the long-term research of
the collaborators of R. E. Kavetsky Institute for Oncology Problems concerned with
the organism reactivity during the tumour process. The data are presented on studies in
specific immune reactivity and different nonspecific mechanisms of antitumoural resis-
tance, such as interferon and a hemostatic system and neurohormonal regulation of
the antitumoural defence mechanisms as well as different methods of their activation
were studied.

R. E. Kavetsky Institute for Oncology Problems,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev