

[С] на
ляции
1956,эрите-
дения,
физио-шения
х съ-
1972,

щина,

и пов-
ъездаов на
1977,кро-
истемтка-
льныхкцию
80 г.

УДК 612.6.054:616—006

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 щирота 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 уравновешивания 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 плодо-

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

тврной 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 метилхолантреном 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 метилхолантреном, 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-антитела — эритроцитов барабана, 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 дальшешел бластомный процесс.

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

Аналогичная закономерность которых опухоль индуцирована

К патогенетическим фактам относится гемостатическая система, в течение ряда лет занимающаяся в ленных исследований обнаруживаемые системы крови тормозит разрастание опухолей, сформировавшихся из циркулирующих в организме клеток, выделяющее действие фибринолиза, странстве новообразований. Это действие направлено на удаление из организма опухолевых клеток от основного узла.

На основании этих данных и разработана новая схема гигиенических больных. В соответствии с развертывающейся системой кровообращения опухолевого очага, когда да формируется метастаз из клеток. Поскольку при наличии противоречий в схеме диссеминационных процессов может возникнуть нормализации функции крови.

Получен ряд новых и определенных данных о функционировании нервной системы в па-

Большое внимание в последних работах на гипоталамуса в развитии организма состоит в реакций и поддержании, таких как индуцированными и патологическими состояниями, развитие злокачественного рака, функциональной активности связанный с регуляцией функций отдела вегетативной нервной системы организма. Показано, что функции гипоталамических ядер, тонус кортикостероидов в плазме и иммуногенности вводимых в эту область гипоталамуса чистые приводят к повышенной симпто-адреналовой системе, изменения обусловливают повышение организма, ускорение рассасывания опухолей.

Экспериментальные данные послужили основанием для определения организма не только в экспериментальной, но и в клинической практике. Важнейшая роль в этом отношении принадлежит биохимической компетентности организма, способности его к защите от различных вредных факторов. Важнейшими защитными механизмами являются иммунитет и регенерация. Их изучение и разработка методов для их усиления и применения в практике являются важнейшими задачами биохимии.

вза-
цены
орга-
кото-
емы.
юсть
мых
тех-
ент-
При
ных
нко-
л к
ируд-
тав-
низи-
ых
ено-
ар-
пу-
тке
ес-
ти-
гет-
гов
и
ди-
ции
во-
ги-
ан-
н-
ма
ю-
со-
и-
ле
ю-
о-
ри
ти
о-
и-
и-
с.

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 оформленных опухолевых узлов и образование новых узлов из циркулирующих в организме клеток. Наряду с этим показано скрепляющее действие фибрина, откладываемого 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 симпатао-адреналовой системы и уровень кортикостероидов в плазме крови находятся в прямой зависимости от иммуногенности вводимых в организм антигенов. Электrostимуляция этой области гипоталамуса через хронически вживленные в мозг электроды приводит к повышению функции коры надпочечников, тонуса симпатао-адреналовой системы и активации иммунных реакций. Эти изменения обусловливают 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 обусловливает уровень противоопухолевых защитных реакций, которые в свою очередь определяют эффективность применяемых методов терапии опухолевой болезни, а также для разработки методов, корректирующих эту компетентность.

В онкологической клинике для определения иммунологической компетентности организма используют различные тесты, характеризующие неспецифическую иммунологическую реактивность — реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на динитрохлорбензол (ДНХБ), внутрикожную пробу с трипановой синью, определение канцеролитической активности сыворотки крови, реакцию бласттрансформации лимфоцитов на ФГА, спонтанное розеткообразование и др. Сотрудниками нашего института установлено, что у больных раком тела матки, яичников, легкого и желудка показатели неспецифической иммунологической реактивности снижены по сравнению с определяемыми у здоровых людей и больных неопухолевыми заболеваниями, причем степень этого снижения зависит от локализации опухоли и стадии развития процесса. Наиболее низкие показатели отмечены у больных в поздних стадиях развития опухолевого процесса.

Поэтому повышение функциональной активности элементов иммунокомпетентной системы, специфическая и неспецифическая стимуляция этой активности необходимы в комплексе терапевтических мероприятий, проводимых при лечении онкологических больных.

Продолжая направление исследований, начатых еще в 30-е годы А. А. Богомольцем и Р. Е. Кавецким, по стимуляции иммунокомпетентной системы опухолевого организма, изучено влияние различных иммуностимуляторов полисахаридной природы (зимозан, пропермил, продигиозан) и синтетических (адаптогена — дигазола и иммуностимулятора — тилорона) на течение опухолевого процесса и неспецифическую иммунологическую реактивность организма. Было, в частности, установлено, что тилорон эффективно препятствует развитию иммунодепрессии, сопровождающей развитие опухолей, индуцированных метилхолантреном, и оказывает тормозящее действие на рост трансплантированных саркомы 45 и опухоли Герена у крыс. Особенно эффективным оказалось применение тилорона в комбинации с цитостатиками — тиофосфамидом и сарколизином. При такой комбинации препаратов показатели неспецифической иммунологической реактивности организма были значительно выше, чем после применения только противоопухолевых препаратов.

Полученные в эксперименте фундаментальные данные о состоянии иммунореактивности организма-опухоленосителя и разработанные способы коррекции иммунореактивности с помощью иммуностимуляторов различной природы позволили применить в клинике иммуностимулирующие средства в комплексной терапии злокачественных новообразований.

При изучении механизмов неспецифической резистентности организма к опухолевому процессу большой интерес вызывает исследование роли интерферона, который, согласно современным представлениям, является важным защитным фактором, реализующимся на клеточном уровне и участвующим в формировании неспецифической противовирусной и противоопухолевой резистентности организма. Установлено, что с помощью экзогенного интерферона, вводимого животным в течение всего периода канцерогенеза, вызванного метилхолантреном, удается существенно затормозить скорость формирования бластом и сократить общий выход опухолей на 58—72 %. В основе антиканцерогенного действия интерферона, состоящего в его стимулирующем влиянии на противоопухолевую резистентность, лежит его действие на становление клеточной противоопухолевой иммунной реакции. Показано, что интерферон устраняет иммунодепрессию, вызываемую химическими канцерогенами, и активизирует иммунокомпетентные клетки, что проявляется в усилении реакции «транцитотоксичности» иммунных лимфоцитов.

Развитие идей А. А. Богомольца

ется в усилении реакции «транцитотоксичности» иммунных лимфоцитов.

В нашем институте разработаны методы иммунотерапии. В проведенном исследовании установлено, что если у мыши взвеси клеток сингенной саркомы удалить опухолевый узел, расположенный в области опухоли, то они живут почти в три раза дольше.

С целью предотвращения иммунодефицита у больных проводили активными не обработанными, стерильно полученными во время операции приживления введенных явлений. У больных рака груди отмечено объективное улучшение, а также иммунологической реактивности контрольной группы. Средняя выживаемость в группе составляла 11,5 мес.

Таким образом, в течение года и его ученики, творчески разработали механизмы противоопухолевой иммунологии, взаимоотношений опухоли и организма, совершенствовались методические подходы к этой проблеме, оставалась не решенной проблема местного процесса, а общее состояние организма как естественная компетентность организма, что проявляется в превращении опухоли в клетку и ее превращении в нормальную.

Хотя методы коррекции иммунологического отвествовались, суть их осталась та же, что и раньше: усилить противоопухолевую иммунологическую иммунотерапию и неспецифическую иммунотерапию, биологических, химических и синтетических иммуномодуляторов.

Институт проблем онкологии
АН УССР, Киев

V. THE DEVELOPMENT OF A. A. STUDY OF ORGANISM REACTIVITY

The paper deals with a generalization of the results obtained by the collaborators of R. E. Kavetsky on the organism reactivity during the tumor development. The specific immune reactivity and different mechanisms of resistance, such as interferon and a hemolytic antitumoural defence mechanisms were studied.

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

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

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

С целью предотвращения развития рецидивов и метастазов у онкологических больных проводили специфическую иммунизацию их наивными не обработанными, аутологичными опухолевыми клетками, стерильно полученными во время операции. Ни в одном случае не было отмечено приживления введенных опухолевых клеток, а также побочных 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 контрольной группы составляла $16,1 \pm 3,04$, а иммунизированных — $46 \pm 5,9$ мес.

Таким образом, в течение нескольких десятилетий Р. Е. Кавецкий и его ученики, творчески развивая идеи А. А. Богомольца, исследовали механизмы противоопухолевой резистентности как часть проблемы взаимоотношений опухоли и организма. В течение этого периода совершенствовались методические приемы, но методологический подход к этой проблеме оставался один и тот же — опухолевая болезнь — не местный процесс, а общее заболевание всего организма, протекающее на фоне снижения как естественной резистентности, так и иммунологической компетентности организма, которое обуславливает снижение эффективности иммунного надзора и иммунной противоопухолевой реакции, что проявляется в приживлении трансформированной опухолевой клетки и ее превращении в опухолевый узел.

Хотя методы коррекции иммунологической компетентности, стимуляции иммунологического ответа организма изменились и усовершенствовались, суть их осталась та же — устраниТЬ иммунную депрессию, усилить противоопухолевую реакцию организма с помощью специфической 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 resistance, 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