

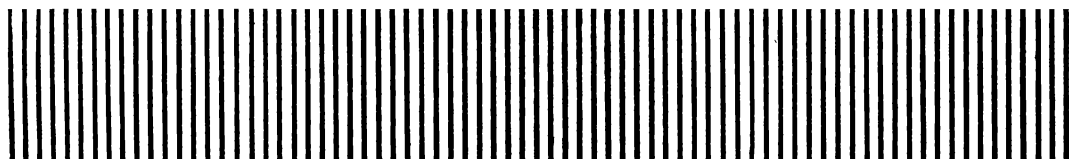
АКАДЕМИЯ НАУК СССР

ЭКОЛОГИЯ

5

Сентябрь—октябрь

Издательство «Наука» 1974



УДК 577.12

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К АНАЛИЗУ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

С. С. Шварц, В. Я. Шац, Л. М. Сюзюмова

Теоретическое обобщение экологических экспериментов, направленных на изучение метаболической регуляции роста и развития животных, позволяет обосновать представление об общих закономерностях, которым подчиняется развитие организмов в популяции и клеток в организме. Высокая степень специфичности метаболических сигналов дает возможность предполагать, что генетически отклоняющиеся клетки выходят из подчинения регулярного влияния метаболического фона организма. Эти представления могут объяснить многие известные в клинике и экспериментальной экологии особенности роста, развития и метастазирования опухолей. Они позволят разработать гипотезу, объясняющую возможность ингибиции злокачественного роста за счет усиления регуляторных метаболических сигналов.

Экологический подход к проблемам развития популяций показал, что характер функциональных связей между элементами биологических систем разных уровней интеграции (от микроорганизмов до позвоночных) осуществляется эволюционно закрепленным стереотипом регуляций (Шварц, Пястолова, 1970а, б; Шварц, 1972а, б; Сазонова, Вайсман, 1973; Пшеничных и соавторы, 1973).

Анализ различных проявлений метаболической регуляции развития разных групп организмов привел к заключению о существовании общих закономерностей, определяющих поведение клеток в организме и организмов в пределах популяций (Шварц, 1972а, б).

Наши теоретические соображения сводятся к следующему. В популяциях одноклеточных организмов в процессе эволюции выработалась совершенная система связи, основанная на метаболической сигнализации. Эта система, совершенствуясь и развиваясь, продолжает работать и в популяциях высших животных. Становление многоклеточных как принципиально нового типа организации жизни оказалось возможным лишь на основе уже существующей системы связи между элементами целого; организм многоклеточных унаследовал популяционные механизмы регуляции роста и развития клеток.

Теоретические представления, выдвигаемые нами, подтверждаются весьма широкими экспериментальными материалами (эмбриональная индукция, компенсаторная и регенерационная гипертрофии и пр.) и теоретическими положениями о метаболической регуляции (гуморально-тканевой системы) процессов роста и развития тканей высших организмов (Weiss, 1952; Paschkis, 1958; Bullough et al., 1964, 1965; Туманишвили, 1965; Конышев, 1969; Rose, 1958, 1963 и др.).

Эти представления позволяют с новой точки зрения подойти к анализу общих проблем опухолевого роста.

Принципиальное отличие, которое приходится учитывать при анализе метаболической регуляции процессов роста и дифференцировки нормальных тканей на организменном уровне и взаимодействий на популяционном уровне, с одной стороны, и развитием опухоли, — с другой, заключается в усложнении организации в первом случае и в дедифференцировке, упрощении — во втором. Это и понятно, метаболический фон и вся физиологическая система регуляции сформированного организма направлены на стабилизацию, координацию, обеспечивающую гомеостаз

организма, физиологическую норму его функционирования.

Можно полагать, что злокачественный рост возникает в тех случаях, когда ткань перестает адекватно реагировать на метаболический фон организма. Этиологическими факторами здесь могут быть как соматические мутации и явления хромосомной изменчивости — факторы, изменяющие генетику клетки, так и воздействия вирусов, канцерогенов или локальные нарушения обмена — при непосредственном влиянии повреждающего агента или вызванные изменениями нейро-гуморальных механизмов регуляции обмена в ткани.

Независимо от этиотропного фактора, основным условием для возникновения опухолевого роста является выход ткани из метаболического фона («поля») организма и дезорганизация ее структуры (Burns, 1969; Tagin, 1972 и др.).

Здесь следует отметить одно важное методическое положение. Опыты на популяционном уровне (Шварц, Пястолова, *op. cit.*) позволяют обосновать и количественно оценить следующее положение: наиболее распространенная форма дезорганизации систем метаболической регуляции развития приводит к тому, что метаболические сигналы «поздней ткани» (ткани, развивающиеся на более поздних этапах онтогенеза) перестают держать в пределах морфогенетической нормы развития «ранние ткани». Экстраполируя результат этих опытов на организменный уровень, мы приходим к выводу, что нарушение морфогенетической регуляции может быть выражено в разной степени и зависеть как от свойств «новой» (т. е. новообразованной) ткани, в том числе и от ее антигенных компонент, так и от состояния физиологических регуляторных систем организма и выраженности метаболического фона.

Известно, что опухолевые клетки сохраняют способность подчиняться регулирующим сигналам. Например, частичная гепатэктомия у крыс АСУ ведет к усилению роста подкожно привитых изогенных гепатом (Lee, 1971). Таких примеров можно привести много. Однако снижение восприимчивости раковых клеток к метаболическим сигналам, играющим роль ингибиторов, является довольно характерным их свойством, обусловленным дискоординацией гистогенеза. «Глухота» раковых клеток — их основное свойство в концепции Л. С. Саламона (1967), согласно которой общие последствия «глухоты» выражаются не столько в ослаблении, сколько в искажении регуляции.

Выход из фона сигналов «поздней» ткани влечет за собой активацию сигналов «ранней» ткани и как следствие этого — явление дедифференцировки со всеми признаками опухолевого роста. Отсюда явления антигенного упрощения опухолей (Weiler, 1952; Potter, 1962; Дэй, 1966), появление эмбрионального α -глобулина (Абелев и Цветков, 1960), эмбриональных антигенов (Hirsfeld, Halber, 1932 и др.) и пр.

Таким образом развивается «ранняя» ткань, которая обладает, как известно, свойствами относительной автономии в организме. В соответствии с законами формообразования и гистогенеза — рост ткани происходит до определенного предела, до определенной массы, после которого следует ее дифференцировка. В нашем представлении — это накопление до определенного предела сигналов «ранней» ткани, которые в нормальных условиях регуляции индуцируют развитие «поздней» ткани. При росте опухоли эта индукция прервана, в силу чего происходит накопление сигналов «ранней» ткани. Порог их либо несовместим с жизнью организма (в зависимости от локализации опухоли, состояния организма и пр.), либо достигает максимума, поддерживая относительную стабильность. Последнее можно отнести не только к доброкачественным, но и злокачественным опухолям.

Действительно, независимо от того, растет ли опухоль по экспоненте или нет, темпы ее роста постепенно замедляются (Laird, 1964; Эмануэль и соавт., 1969). Это можно объяснить ухудшением кровоснабжения ткани, ее некрозом и другими локальными факторами, но есть доказательства того, что и сигналы новой ткани регулируют объем опухоли; указанное замедление роста отражает тенденцию достижения опухолью некоторого теоретического предела (Laird, 1964).

В качестве доказательства роли сигналов новой ткани можно привести следующие факты и наблюдения: а) рост метастазов сильно зависит от состояния и объема первичной опухоли: большая опухоль тормозит развитие метастазов, б) рост второго трансплантата сильно зависит от объема первого трансплантата той же опухоли (такая же зависимость, как в пункте «а»; подробно см. Грех и Шац, 1969, 1971), в) замедление роста метастазов и второго трансплантата по времени совпадает с замедлением роста первичной опухоли, хотя размер вторичных узлов слишком мал, чтобы можно было говорить об ухудшении в них кровоснабжения (De Wys, 1972), г) при одновременной прививке двух инокулятов одной и той же опухоли или при спонтанном возникновении множественных узлов суммарный объем опухолевой массы к моменту гибели животных такой же, как при прививке одной опухоли или при спонтанном возникновении одиночной опухоли; удаление одной из опухолей при двойной прививке ведет к ускорению роста оставшегося трансплантата (Katz, 1951; Goodman, 1957; De Wys, 1972). Эта закономерность, впрочем, не облигатна, так как на других опухолях показано, что объем каждого из двух одновременно привитых трансплантатов одинаков с единичной опухолью у контрольных животных (Drees и соавт., 1959; Greene и Harvey, 1960); причинами расхождения результатов в разных моделях никто не занимался, д) хотя рост опухоли и ее метастазов постепенно замедляется, но при удалении опухоли рост оставшихся метастазов и рецидивов ускорен — «взрывная способность» опухоли. На этом основании ряд авторов говорит об антиметастатическом агенте, выделяемом опухолью (анализ этого вопроса см.: Грех и Шац, 1969, 1971), о самоингибировании опухоли (Burns, 1969; De Wys, 1972), исчезающем при ее нерадикальном удалении.

Обсуждая природу «антиметастатического агента» первичной опухоли, многие авторы заключают, что под ним скрывается индуцированный опухолью иммунитет («сопутствующий» иммунитет по терминологии английских и американских авторов).

Очень часто у животных, а в клинике у больных, погибающих от опухоли, в крови обнаруживаются раковые клетки, жизнеспособность которых доказывается (на животных) изогенной перевивкой крови: у реципиентов растет опухоль.

Эти наблюдения говорят о существовании сил, тормозящих опухолевый рост и как-то координирующих рост отдельных компонентов «опухолевой системы».

Из опухолевой ткани можно выделить ингибиторы — шалоны, угнетающие рост этой же ткани (Bullough и Laurence, 1970). Мысль о существовании подобных ингибиторов, угнетающих рост метастазов, высказывали ранее (Грех и Шац, 1969, 1971). Не случайно Leighton (1965) указывает, что метастазы растут, когда первичный узел «облитерируется». Он приводит сравнение с развитием экстремедулярного костного мозга. Katz (1951) говорит об «идеальном единстве» опухоли и ее метастазов как о взаимосвязанной системе, общий объем которой определенным образом регулируется. Тот факт, что маленький первичный узел часто образует множественные крупные метастазы, а крупные опухоли

метастазов обычно не дают, подтверждает наше представление о том, что новообразованная ткань «требует» известной массы, прирост которой идет или в форме одной большой опухоли или в виде мелких множественных узлов (см. также Грех и Шац, 1969, 1971).

Работы последних лет (Васильева и Ефимов, 1973; Парканский и Коновалова, 1973) подтвердили, что вскоре после нерадикального удаления опухоли время удвоения ее клеток значительно уменьшается, в целом рецидивы растут быстрее, чем первичные опухоли, однако, спустя относительно небольшой промежуток времени, скорость их роста замедляется, приближаясь к скорости роста первичных опухолей.

Эти данные свидетельствуют в пользу мнения о том, что общий объем опухолевой массы в организме в каждый временной отрезок ее роста более или менее жестко регламентирован. В асците концентрация опухолевых клеток поддерживается на определенном уровне, который быстро восстанавливается после экспериментального изменения числа клеток в единице объема жидкости (Goldie и соавт., 1958).

Так как после удаления опухоли «компенсаторный» прирост ее массы усилен, то опухоль можно уподобить «новообразованному» органу, после резекции которого начинается компенсаторная регенерация. И в этих процессах имеется общность, но в первом случае новообразованная ткань сохраняет закономерности роста вне связи с метаболическими сигналами организма, направленными на ее дифференциацию, в то время как компенсаторная регенерация проходит под контролем сигналов «поздней» ткани — метаболического фона организма.

Безусловно, в сложных функциональных, системных и органических связях организма течение опухолевого процесса может определяться многими факторами. Среди них, несомненно, важная роль должна принадлежать иммунологическим механизмам. В этом отношении мы поддерживаем представление А. Г. Бабаевой (1972), рассматривающей систему иммуногенеза в качестве «третьего компонента в системе гуморальной ауторегуляции».

Роль организма, его реактивных возможностей показана еще работами Эрлиха (1911) в концепции атрепсии: крупная масса опухоли является главным потребителем питательных и энергетических ресурсов хозяина. Дефицит этих ресурсов пагубно сказывается на хозяине: развивается кахексия, тормозится заживление ран (Foussard—Blanpin, Giraud—Dozias, 1971), что соответствует представлению о наличии конкуренции между очагами пролиферации в организме, например, между очагом регенерации конечности и созреванием яйцеклеток у беспозвоночных (Liebman, 1947).

Указанный дефицит ресурсов, по Эрлиху, тормозит рост вторичных узлов — метастазов («атрептический иммунитет»).

В современных работах встречаются подтверждения теории атрепсии: вес опухоли прекращает увеличиваться на фоне крайней кахексии у крыс (Ertl, 1972), уменьшением атрепсии объясняют ускоренный рост рецидивов после удаления основной опухоли (Парканский и Коновалова, 1973).

Вклад экологического анализа в развитие теории онкогенеза мы видим в следующем. Помимо относительно хорошо изученных систем регуляции злокачественного роста (в частности, иммунологической природы) в развитии опухолей большую роль играет система метаболической регуляции развития организма (метаболической — *sensu stricto*). Наличие этой системы в нормальном организме доказано прямыми биохимическими анализами, которыми сопровождалась наша популяционные опыты. Поэтому справедлива мысль о том, что первопричиной, принци-

пиальной основой развития опухолей является автономизация размножения группы клеток по отношению к метаболическому фону организма.

Роль системы метаболической регуляции морфогенетических реакций, в том числе и в их отклоненной от нормы форме (онкогенез), сейчас отмечается многими авторами (см., напр., Lencique, 1963; Becker, 1963; Rose, 1963; Конышев, 1969) и может считаться признанной. Однако при этом не подчеркивается, что максимальный эффект обнаруживается при максимальном генетическом сходстве метаболитов тканей. Популяционные опыты показывают это с полной отчетливостью: когда метаболиты донора действуют на воспринимающую ткань животного, генетически отличающегося на уровне внутривидовом, то их эффективность падает. Если допустить, что «генетика» раковых клеток не тождественна норме (не существенно за счет отличий в геноме или эпигенетических в строгом смысле слова событий), то для их регуляции потребуется уже большее количество метаболитов-регуляторов. Создается впечатление глухоты раковых клеток, которая может быть преодолена лишь за счет большего выделения специфических метаболитов. Развиваемая точка зрения делает понятным, почему «глухая» раковая клетка отнюдь не глуха по отношению к сигналам своей собственной ткани.

Если дальнейшие исследования подтвердят эту точку зрения, то разработка практически регулируемых методов, направленных на подчинение опухолевых тканей метаболическому фону организма, встретит лишь технические, а не принципиальные трудности. Популяционные опыты ясно показывают, что усиление активации метаболических сигналов «поздней ткани» ингибирует развитие своих онтогенетических предшественников и дедифференцированных клеток, инициирующих регенерационный процесс (Шварц, 1972). Результаты этих опытов могут подсказать конкретные пути ингибирования очагов злокачественного роста.

Институт экологии растений
и животных
УНЦ АН СССР

Поступила в редакцию
20 июня 1974 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Абелев Г. И., Цветков В. С. Выделение специфического антигена перевиваемой гепатомы мышей методом иммунофилтрации. *Вопр. онкологии*, 1960, 6, № 6.
- Бабаева А. Г. Иммунологические механизмы регуляции восстановительных процессов. М., «Медицина», 1972.
- Васильева Г. С., Ефимов М. Л. Влияние брюшного парацентеза на кинетику роста асцитной опухоли. *Вопр. онкологии*, 1973, 19, № 8.
- Грех И. Ф., Шац В. Я. О взаимоотношениях между первичной опухолью и метастазами. *Итоги науки. Общая онкология*, 1968, ВИНТИ, 1969.
- Грех И. Ф., Шац В. Я. О влиянии опухоли на метастазы. В кн. «Метастазирование злокачественной опухоли». М., «Медицина», 1971.
- Дэй Ю. Иммунохимия рака. М., «Мир», 1966.
- Конышев В. А. О механизме регуляции роста органов и тканей в эмбриогенезе. *Успехи совр. биол.*, 1969, 68, № 3.
- Парканский М. И., Коновалова Н. П. Кинетическая характеристика роста экспериментальных опухолей после хирургического воздействия. *Изв. АН СССР, сер. биол.*, 1973, № 4.
- Пшеничнов Р. А., Колотов В. М., Коробов В. П., Барихин С. Я., Соколова Н. А., Ивакина А. М., Ткаченко А. Г. О существовании специфических факторов, контролирующих развитие микробной популяции. Первые наблюдения по выявлению фактора, лимитирующего накопление биомассы в культурах *E. coli* штамма М-17. *Экология*, 1973, № 3.
- Салямон Л. С. О нарушении регулируемости в процессе blastomogenesis. Материалы 2-ой итоговой научн. конф. НИИ онкол. им. проф. Н. Н. Петрова, Минздрав СССР, 1967, стр. 84.
- Сазонова Л. А., Вайсман И. Ш. Моделирование эколого-популяционных отношений в эксперименте на культурах бактерий. *ДАН СССР*, 1973, 208, № 3.

- Гуманишвили Г. Д. Некоторые вопросы регуляции роста живых тканей. Тбилиси, «Мицниереба», 1965.
- Шварц С. С., Пястолова О. А. Регуляторы роста и развития личинок земноводных. I. Специфичность действия. Экология, 1970а, № 1.
- Шварц С. С., Пястолова О. А. Регуляторы роста и развития личинок земноводных. II. Разнообразие действия. Экология, 1970б, № 2.
- Шварц С. С. Характер функциональных связей элементов биологических систем на популяционном и организменном уровнях. Экология, 1972а, № 4.
- Шварц С. С. Метаболическая регуляция роста и развития животных на популяционном и организменном уровнях. Изв. АН СССР, сер. биол., 1972б, № 6.
- Эмануэль Н. М., Евсеенко Л. С., Корман Н. П., Корман Д. Б. Динамическое изучение роста злокачественных опухолей человека. Итоги науки. Общая онкология. М., ВИНТИ, 1969.
- Эрлих П. Биологические этюды. С-Пб, 1911.
- Becker R. O. The direct current field: a primitive control and communication system related to growth processes. Proc. XVI Inter. Congr. Zool. № 3, Washington, 1963.
- Bullough W. S., Laurence E. B. Mitotic control by internal secretion: the role of chalone—adrenalin complex. Exper. cell Res. 1964, 33, № 1—2.
- Bullough W. S., Rytoman T. Mitotic homeostasis. Nature, 1965, 205, 4971.
- Bullough W. S., Laurence E. B. The lymphocytic chalone and its antimitotic action on a mouse lymphoma in vitro. Europ. J. Cancer, 1970, 6, 6.
- Burns E. R. On the failure on self—inhibition of growth in tumors. Growth, 1969, 33, 1.
- Dress L., Frohberg H., Matthies E. Experimentelle Untersuchungen über das Doppelwachstum von Rattenimpfgeschwülsten. Zschr. Krebsforsch., 1959, 62, 6.
- De Wys W. D. Studies correlating the growth rate of a tumor and its metastases and providing evidence for tumor—related systemic growth—retarding factors, Cancer Res., 1972, 32, 2.
- Ertl N. A contribution to the clarification of the relation between tumor cachexia and thymus involution. Oncology, 1972, 26, 4.
- Foussard—Blanpin O., Giraud—Dozias C. Etude de la cicatrisation de la plaie experimentales chez l'animal cencereux. C. r. soc. Biol., 1971, 165, № 2.
- Goldie H., Walker M., Brown C., Bell W. M. Homeostatic mechanism regularity cellular composition of peritoneal exudate in normal and ascites tumor—bearing mice. Cancer Res., 1958, 18, № 2.
- Goodman G. J. Effects of one tumor upon the growth of another. Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 1957, 2, № 3.
- Greene H. S. N., Harvey E. K. The inhibitory influence of a transplanted hamster lymphoma on metastasis. Cancer Res., 1960, 20, 7.
- Hirsfeld L., Palber W. Untersuchungen über Verwandtschaftsreaktionen zwischen Embryonal—und Krebsgewebe. Z. Immunitätsforsch., 1932, 75.
- Katz K. Über die Metastasen der bösartigen Geschwulste. Z. Krebsforsch., 1951, 57, № 3.
- Laird A. K. Dynamics of Tumor Growth. Brit. J. Cancer. 1964, 18, № 3.
- Lee J. C. K. Effect of partial hepatectomy in rats on two transplantable hepatomas, Changes in weight and in synthesis of DNA and ferritin. Amer. J. Path., 1971, 65, № 2.
- Leighton J. Discussion on paper HSN Greene: «A method for determining the presence of tumor cells in blood and organs of experimental animals and its application to the problems of metastases and retention in organs: review. Acta cytol, 1965, 9, № 2.
- Lenicque P. Action of adult tissue extracts and their fractions on the early development of the chick embryo. Proc. XVI Intern. Congr. Zool., № 3, Washington, 1963.
- Liebman E. The trephocytes and their functions. Experientia, 1947, 3, № 2.
- Paschkis K. E. Growth—promoting factors in tissues. Cancer Res., 1958, 18.
- Potter V. P. Enzyme studies on the deletion hypothesis of carcinogenesis (Bertner Foundation Lecture) in the Molecular basis of Neoplasia. 15th Annual Symposium on Fundamental Cancer Research. Austin Univ. Texas Press, 1962.
- Rose S. M. Failure of self—inhibition. Biol. Rev., 1958, 32.
- Rose S. M. Inhibition on polarized systems. Proc. XVI Intern. Congr. Zool., № 3, Washington, 1963.
- Tarin D. Tissue interactions in morphogenesis, morphostasis and carcinogenesis. J. theor. Biol., 1972, 34.
- Weiler E. Die Änderung der serologischen Organspezifität beim Buttergelb—Tumor der Ratte in Vergleich zu normaler Leber. Z. Naturforsch., 1962, (B), № 7.
- Weiss P. Self—regulation of organ growth by its own products. Science, 1952, 114, 2992.