

ния водорослей, а также высших растений способствовало ускорению их роста и увеличению биомассы [11].

Если канцерогенные ПАУ действительно выполняют функцию «гормонов роста», то естественно предположить наличие природных механизмов регулирования их уровня во внешней среде (в частности, в почве), направленных на поддержание определенных (оптимальных) концентраций этих веществ.

Приведенные соображения носят гипотетический характер, хотя и основываются на определенном фактическом материале. Ближайшее будущее покажет, насколько высказанные в данной статье соображения соответствуют действительности.

Можно, по-видимому, считать установленным, что БП, а следовательно, и другие канцерогенные ПАУ широко распространены в окружающей человека среде. Даже в почвах, для которых не установлен источник экзогенного поступления канцерогенных углеводов, присутствует БП. Как правило, его концентрация невелика, она не превышает 1—2 *мкг/кг* почвы. В некоторых случаях (это зависит, очевидно, от вида почвы и ряда других факторов) концентрация БП может достигать 5—10 *мкг/кг* почвы. Дальнейшие исследования позволяют определить происхождение и биологическую роль подобных концентраций канцерогенных углеводов в почве и других объектах окружающей человека среды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поглазова М. Н., Федосеева Г. Е., Хесина А. Я., Мейсель М. Н., Шабад Л. М. ДАН СССР, 1966, 5.—2. Смирнов Г. А. *Вопр. онкол.*, 1970, 5.—3. Шабад Л. М., Смирнов Г. А. *Гиг. и сан.*, 1969, 2.—4. Щербак Н. П. Некоторые вопросы распространения 3, 4-бензпирена в окружающей человека среде и изучение содержания его в почве. Автореф. канд. дисс., М., 1968.—5. Blumer M. *Science*, 1961, 134, 3477, 474.—6. Borneff J., Fischer R. *Arch. Hyg. Bakter.*, 1962, 146, 6, 430.—7. Borneff J., Kunte H. *Ibid.*, 1963, 147, 6, 401.—8. Borneff F., Selenka F., Kunte H., Maximos A. *Ibid.*, 1968, 152, 3, 279.—9. Gräf W. *Anz. Schädlingskunde*, 1966, 39, 10, 152.—10. Gräf W., Diehl H. *Arch. Hyg. Bakter.*, 1966, 150, 1, 49.—11. Gräf W., Nowak, *Ibid.*, 1966, 150, 6, 513.—12. Knorr, Schenk. *Ibid.*, 1968, 152, 3, 282.—13. Mallet M., Heros M. *Compt. rend. Acad. Sci.*, 1962, 254, 958.—14. Zdravil J., Picha F. *Neoplasma*, 1966, 131, 49.

УДК 616—006.04—003

О СПОНТАННОЙ РЕГРЕССИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ¹

Доц. Н. И. Вылегжанин

Казанский ГИДУВ им. В. И. Ленина

Спонтанная регрессия злокачественных новообразований известна как в клинической, так и в экспериментальной патологии опухолей. Однако такая возможность исхода опухолевой болезни признается далеко не всеми; больше того, можно найти немало достаточно аргументированных высказываний о невероятности подобного процесса.

Сам по себе вопрос этот не нов. В руководстве по общей онкологии под редакцией Н. Н. Петрова [7] мы находим небольшую главу под названием «Самоизлечение злокачественных опухолей», написанную

¹ Статья публикуется в порядке обсуждения. (Ред.)

самим редактором. Допуская возможность частичного рассасывания нелеченных опухолей и даже длительную задержку их роста, Н. Н. Петров вместе с тем пишет: «...возможность строго установленного самоизлечения опухолей ...остается недоказанной» (стр. 249—251).

В качестве обязательных требований для доказательства существования такого процесса Н. Н. Петров выдвигает три: 1) заключение авторитетного патогистолога о диагнозе опухоли в самом начале наблюдения; 2) заключение патологоанатома при вскрытии больного, имевшего микроскопически установленную при жизни злокачественную опухоль и умершего после длительного наблюдения, что в организме не удалось найти признаков опухолевого процесса; 3) отсутствие какого-либо лечения опухолевого больного в данном конкретном случае.

Первое требование Н. Н. Петрова общепризнанно и считается решающим показателем достоверности клинического диагноза. Второе и третье требования в настоящее время по существу отклоняются. В хирургической практике известно очень много случаев задержки на длительный срок появления рецидивов после радикального хирургического удаления опухолей. Принятый клинический пятилетний срок наблюдения как критерий надежного выздоровления после радикального удаления опухоли является чисто эмпирическим и, безусловно, очень относительным. Многочисленные факты убеждают, что человека, перенесшего когда-то опухолевую болезнь и умершего от какой-либо другой болезни через промежуток более чем в пять лет, еще трудно считать абсолютно излеченным от опухолевого процесса, поскольку описаны рецидивы через десятки лет после радикальной операции [26]. Значение таких сроков в клинической оценке заключается в той или другой степени их статистической вероятности.

Вместе с тем сам феномен задержки рецидивирования на много лет привлекает сейчас пристальное внимание, он не стоит изолированно в системе признаков опухолевого процесса, а является на самом деле одним из проявлений биологических свойств опухолевой клетки. Поэтому не с клинической, а с биологической точки зрения (а она является в настоящее время решающей) задержка рецидивирования рассматривается как явление торможения опухолевой клетки, что может зависеть от ее функциональных свойств, от состояния противоопухолевой устойчивости организма или от положительного сочетания того и другого вместе. Поэтому, как мы увидим ниже, есть все основания рассматривать позднее рецидивирование как проявление определенных биологических закономерностей опухолевого процесса.

Не менее интересно сложилось положение с третьим требованием Н. Н. Петрова — отсутствием какого-либо лечения опухолевого процесса у больного со спонтанной регрессией. Клиническая практика накопила достоверные наблюдения над больными, когда примененное лечение было явно недостаточным или неадекватным степени и качеству опухолевого процесса. Однако именно оно явилось в некоторых случаях толчком к обратному развитию опухолевых узлов и к полному их исчезновению. Такая регрессия получила название искусственно вызванной, индуцированной или стимулированной [21, 23]. Она наблюдается, например, после полного или частичного удаления первичного или метастатического узла либо недостаточного (скорее всего паллиативного) лучевого, лекарственного или гормонального лечения, после перенесенных лихорадочных или шоковых состояний и т. п.

Из литературы можно привести следующий случай.

У мужчины 22 лет в 1955 г. обнаружено пигментное родимое пятно на стопе левой ноги, которое было уничтожено каутеризацией. В 1956 г. у него увеличались лимфоузлы в левом паху, они были удалены, гистологический диагноз: злокачественная меланома. В течение следующих двух лет возникли множественные кожные метастазы. Вскоре он заболел какой-то лихорадочной болезнью, связанной с желудочно-кишечным

расстройством. Вес снизился почти наполовину, в моче появился меланин, заметно увеличилась печень. Это был постельный больной, резко ослабленный, с перемежающейся лихорадкой. Он рассматривался как безнадежный, у него развилась выраженная анемия, что заставило произвести 23 раза гемотрансфузию. После двадцать третьей трансфузии было состояние, напоминавшее шок. Вскоре, однако, неожиданно наступило быстро прогрессирующее улучшение. В течение 2—3 месяцев перестала пальпироваться печень, на месте кожных метастазов остались слегка приподнятые пигментированные пятна, из мочи исчез меланин. В 1965 г. больной был прежнего веса и в состоянии «прекрасного здоровья».

Нельзя не поставить в связь с этим фактом прямо противоположное явление, ярко выступающее из следующего примера [30].

У больной 50 лет была произведена радикальная мастэктомия по поводу скirrрозного рака. За 3 года до этого была удалена меланома с правой стопы, рецидивирования не наблюдалось. После второй операции проведена глубокая рентгенотерапия, вслед за которой в течение нескольких недель подкожно появились десятки тысяч (!) меланоматозных узелков в облученном секторе. Развились метастазы в печени и других органах, что стало причиной быстрой смерти больной.

Хирургическая травма, или рентгенотерапия, или то и другое вместе нарушили равновесие между организмом и дремлющими опухолевыми клетками. Трудно сказать, как долго это равновесие продолжалось бы, не будь предприняты операция и рентгенотерапия (конечно, если бы больная не погибла от рака грудной железы).

Описание первых клинических случаев регрессии относится еще к концу прошлого и началу этого столетия. Число сообщений к настоящему времени, по оценке некоторых авторов, превышает тысячу. Следует помнить, однако, что требуется не только критическая, но, может быть, даже скептическая оценка многих описаний, чтобы составить правильное представление о процессе. Американские исследователи Иверсон и Коул (1966) отобрали более чем из тысячи случаев только 176 описаний спонтанной или индуцированной регрессии раков, отвечающих рассмотренным выше требованиям.

Эти случаи распределяются среди следующих форм опухолевых болезней: аденокарцинома почки — 31; невробластома — 29; злокачественная меланома — 19; хорионкарцинома — 19; рак мочевого пузыря — 13; саркома костей — 8; рак прямой и ободочной кишки — 7; рак яичника — 7; рак яичка — 7; рак молочной железы — 6; метастатический рак с неизвестной локализацией — 4; рак матки — 4; рак желудка — 4; рак печени — 2.

Известны единичные случаи регрессии раков гортани, поджелудочной железы, щитовидной железы, языка. 50% этих случаев, однако, приходится на аденокарциному (гипернефрому) почки, невробластома, злокачественную меланому, хорионэпителиому. Очень нередко такие случаи наблюдались у больных, которые неосмотрительно отказывались от принятых методов лечения рака, иногда у больных с запущенными и неоперабельными формами болезни.

Следует уточнить все же, в чем заключалось явление спонтанной или индуцированной регрессии опухолей у этих больных. Дело идет о больных, или совсем не подвергавшихся лечению, или подвергнутых только явно недостаточному лечению. Исчезновение опухолей было во многих случаях не полным, а частичным, но само явление спонтанности, т. е. видимой беспричинности регрессии было налицо, хотя собственно излечения за этим не последовало. Явление регрессии нередко было временным, однако опять несомненным в своей спонтанности.

Регрессировать могут как первичные опухоли, так и метастазы их, причем есть высказывание, что не чаще, чем один случай на 100 тысяч больных раком [23], и нет недостатка в примерах с точным гистологическим диагнозом. Более спорны описания регрессии метастатических опухолей без гистологического подтверждения: остается сомнение, не было ли патологическое изменение воспалительным процессом. Меньше вызывают сомнения случаи регрессии легочных, печеночных или костных метастазов после удаления первичной опухоли, гистологический диагноз которой точно и бесспорно установлен.

Из 176 случаев в 28 не было сообщено о продолжительности регрессии. В остальных случаях клинические проявления опухолевой болезни исчезли на срок от 6 месяцев до 10 лет и более. У тех больных, судьбу которых удалось проследить до конца их жизни, как правило, в области регрессии опухолевой процесс не обнаружен, но возникали нередко рецидивы в виде метастазов или, более редко, развивалась новая раковая болезнь с поражением в другом органе.

В свете приведенных фактов не удивительно, что случаи полного биологического выздоровления в результате спонтанной или индуцированной регрессии встречаются только как редчайшее исключение в огромной массе опухолевых больных.

Видимо, самым существенным в характеристике феномена регрессии является то, что он возникает как результат усиления вспышки или неожиданного проявления внутренних противоопухолевых процессов со стороны самого организма. Различные внешние раздражения — лечебные факторы, какие-либо предшествующие или совпадающие с регрессией заболевания или стимуляции и т. п. — воздействуют не на опухоль; они активируют состояние противоопухолевых биологических механизмов, от природы присущих организму.

Не будет ошибкой полагать, что при всем развитии опухолевые элементы подвергаются прямо противоположным влияниям со стороны организма: тормозящим

и активирующим, и соотношение их в какой-то мере определяет рост и развитие опухолевых клеток, а при переходе в клиническую фазу — проявления опухолевой болезни. Эти влияния многими авторами обозначаются в настоящее время как биологический контроль [23, 29].

Из этого вытекает с очевидностью, что опухолевые клетки, как и нормальные, обладают реактивными свойствами по отношению к различным раздражителям внутренней и внешней среды, и это не только определяет их биологические особенности, но и является основой их коррелятивных зависимостей от организма.

Реактивные способности опухолевых клеток обуславливают и другую сторону процесса: обратное влияние их на организм, что вызывает реакции организма, обеспечивающие в первую очередь существование и развитие опухолевых клеток. Их рост оказывает прежде всего трофическое раздражение на организм, что сопровождается сосудисто-соединительнотканной реакцией (образование стромы или асцита [17]); они воздействуют на гипофизарно-кортикоадреналовую систему, а через нее — на систему клеток иммуногенеза [4, 13]. Наряду с положительными воздействиями, способствующими росту опухоли, организм может проявлять и тормозящие влияния, в основном гормональные и иммуногенные, которые могут вызывать изменения в скорости роста и развития опухолевых клеток.

В биологической системе «организм — опухоль» коррелятивные взаимозависимости на разных стадиях развития процесса, видимо, никогда не складываются на основе «равенства прав». В нормальных условиях организм как целое регулирует физиологические отношения с отдельными системами клеток и тканей, используя при этом прямые и обратные связи с ними. Опухолевый процесс — патологическое явление, и в разных его фазах положение во взаимоотношениях складывается, говоря несколько схематически, в двух прямо противоположных направлениях.

В начальных стадиях организм, несомненно, сохраняет в какой-то степени свое контролирующее влияние на возникновение и первые проявления роста и развития опухолевых клеток. Это доклиническая, скрытая, первичная фаза опухолевого процесса, связанная с возникновением и прогрессией опухолевых клеток (бластоцитогенез) [3]. Клинические и экспериментально-онкологические наблюдения позволяют предполагать, что возникновение опухолевых клеток в организме происходит гораздо чаще, чем образование и рост опухоли: патологические клетки уничтожаются организмом. В отношении механизмов этого процесса наука в какой-то мере сейчас находится на пути к разгадке. Один из них заключается, по-видимому, в иммуногенетическом контроле постоянства огромных популяций клеток организма: все клетки, подвергшиеся соматическим мутациям¹ (а таких клеток только среди 10^{13} лимфоцитов организма миллионы!), могут вызвать со стороны лимфоцитов организма реакцию активного торможения (аллогенной ингибиции) размножения из-за их генетического различия [8].

Вторым механизмом может явиться иммуногенное различие опухолевых клеток в ранних стадиях их образования в организме. В этот период жизни опухолевые клетки могут продуцировать характерные и отличные от материнских клеток антигены [19, 20], которые возбуждают выработку специфических антител. В более поздних стадиях, когда опухолевые клетки преобладают биологическую прогрессию, такие антигены могут уже не вырабатываться новыми поколениями клеток, в результате в начальных периодах развития опухоль может быть уничтожена иммунологически, в более поздних такая реакция может отсутствовать [21].

Однако при каких-то ближе еще не известных нам условиях возникающие генетически чуждые клетки могут выйти из-под иммуногенетического контроля организма. Новый клон клеток не будет подвергаться активному угнетению со стороны лимфоцитов. При дальнейшем развитии опухолевые элементы становятся ведущими и определяющими ход процесса. В этой афизиологической инверсии, собственно, заложен переломный момент, когда опухолевая клетка приобретает видимую бесконтрольность от системы целостного организма, что обычно и называют автономностью. По существу это не автономность, а новая форма корреляции с организмом, целиком патологическая по своему существу, поскольку новые клетки приобретают способность ускользать из-под биологического контроля организма.

Это сочетание прямо противоположных функциональных взаимозависимостей в системе организм — опухоль в конечном итоге приводит к некоторым особым формам проявления опухолевых процессов. К ним следует отнести возникновение дремлющих опухолевых клеток (как это видно из приведенного выше случая меланобластомы, рецидивировавшей после облучения), существование латентных и оккультных опухолевых процессов, длительные задержки роста и метастазирования, поздние рецидивы, той или другой продолжительности ремиссии, циркуляцию опухолевых клеток в организме, рак на месте. Частичные или полные спонтанные регрессии злокачественных опухолей необходимо причислить к этому же ряду явлений.

¹ Мы здесь не уточняем, в чем заключается процесс соматической мутации клеток при опухолевой трансформации: будет ли это генное изменение или эпигенетическое [6, 15], окончательно не решено, однако и в том, и в другом случае возникшие новые клетки генетически отличаются от исходных материнских и поэтому образуют особый клон (штамм, семью) размножающихся клеток.

Наряду с тормозящими, в организме могут возникать прямо противоположные влияния — активирующие и ускоряющие развитие опухолевых клеток в сторону все большего и большего озлокачествления. Наиболее яркими примерами являются хорошо известные случаи резкого снижения противоопухолевой устойчивости при сублетальном облучении животных или введении им определенных доз кортизона [25, 27, 28]. Можно считать, что все формы иммунодепрессантной терапии, проводимой длительное время, таят в какой-то мере потенциальную опасность снижения противоопухолевой устойчивости. Больше того, облучение и многие противораковые лекарственные препараты являются сильными иммунодепрессантами [1]. Все эти воздействия противопоказаны при наличии в организме предопухолевых изменений, после оперативного, лучевого или другого лечения опухолевых болезней, при ремиссиях и т. п.

Как и в случаях спонтанной регрессии, но только в обратном значении, здесь дело идет также об изменении внутренних противоопухолевых механизмов под влиянием внешних повреждающих раздражений. Изменение противоопухолевой устойчивости, однако, может произойти и под влиянием эндогенных перестроек организма, причем у одних людей — в сторону повышения устойчивости, у других — в сторону понижения ее. Такие колебания наблюдаются, например, при беременности и климаксе для опухолей молочной железы и матки, при переходе к пубертатному возрасту для меланобластом, при опухолях предстательной железы в старческом возрасте.

Каковы же эти биологические механизмы организма, от которых зависит наступление частичной или даже полной спонтанной регрессии злокачественных опухолей? Видимо, они не одинаковы по своему характеру.

Известно, например, что значительное число полипозных опухолей кожи и слизистых оболочек исчезает вследствие нарушения питания из-за случайной перетяжки или закручивания ножки [24]. Это наиболее простой и понятный механизм, но он является чисто случайным, по существу даже не биологическим, и для большинства опухолей не характерен.

Очень интересный процесс представляет собой превращение злокачественных опухолевых клеток в нормальные клетки. Возможность такого, на первый взгляд невероятного, явления для некоторых форм опухолей сейчас можно считать доказанной.

В 1927 г. Кушинг и Уолбек описали у двухлетнего ребенка злокачественную симпатикобластому паравerteбральных ганглиозных узлов. При исследовании через десять лет опухоль дифференцировалась в доброкачественную ганглиобластому; пациент был здоров и в 48-летнем возрасте. Культивирование злокачественных невробластов из таких опухолей *in vitro* позволило установить факт дифференцировки анаплазированных клеток в зрелые ганглиозные клетки [21].

В связи с этим отметим, что А. Д. Тимофеевский еще в 1947 г. описал при эксплантации полиморфноклеточных и веретенообразных сарком и меланобластом характерные и хорошо выраженные явления созревания злокачественных клеток при саркомах в сторону миогенных структур, у меланобластом — в сторону нейрогенных. На основании этих фактов автор уже тогда поставил вопрос о возможности превращения злокачественной бластоматозной клетки в нормальную.

К настоящему времени, как указано выше, в литературе имеется 29 сообщений о полной спонтанной или индуцированной регрессии злокачественных невробластом у детей раннего возраста. По данным некоторых авторов, частота регрессии этих высоко злокачественных опухолей составляет 1—2% всех случаев заболевания [21].

Подобный же механизм спонтанной регрессии описан для хорионкарцином (хорионэпителиом) яичка мужчины (см. выше — 18 случаев). Как и при невробластомах детей, эта опухоль состоит из клеток, очень близких по своему уровню развития к эмбриональным, обладающим, как известно, мультипотентностью. Действительно, удалось показать, что при тератокарциномах яичек мышей (такая опухоль встречается и у людей) опухолевые клетки способны при культивировании, размножаясь, давать клоны не только опухолевых, но и совершенно нормальных клеток типа фибробластов, костных и хрящевых клеток [21].

Примечательно, что из клеток злокачественных опухолей растений и тритонов, низших организмов, опухоли которых по биологическим свойствам совершенно тождественны опухолям высших животных, при специальных условиях культивирования удалось получить развитие нормальных растений и отдельных органов [16].

Феномен возникновения нормальных тканей и органов из заведомо озлокачествленных клеток, по единодушному мнению биологов, свидетельствует, что сама опухолевая клетка при своем рождении не испытывает собственно мутации, т. е. необратимого наследственного изменения, поскольку в ней возможно сохранение полностью нормальной генетической информации. Изменение, по-видимому, заключается в активации (включении) одних генов и подавлении (выключении) других, что Ю. М. Оленов обозначает как эпигеномный процесс. Естественно думать о поисках путей переключения генов в опухолевой клетке.

И этот механизм спонтанной регрессии ограничен, видимо, только кругом опухолей, которые состоят из озлокачествленных эмбриональных

клеток, сохраняющих мультипотентность. К таким опухолям и относятся невробластомы детей, тератосарциномы и некоторые формы хорионэпителиом. Спонтанной регрессией до 2—2,5% от общего числа характеризуются еще гемангиомы у детей, тоже являющиеся опухолями дизонтогенетического порядка [9].

Следующий важный механизм — действие гормонов. Хаггинс [26], один из видных основоположников современной гормонотерапии опухолей, выдвигает два важных механизма этого рода влияний: лишение опухолевых клеток гормонов или, наоборот, повреждающее действие больших количеств гормонов на такие клетки. Злокачественные клетки могут регрессировать как от недостатка, так и от избытка гормонов. Эти наблюдения привели к установлению гормональной зависимости некоторых злокачественных опухолей.

В трех формах опухолей наблюдается яркая зависимость их существования от наличия соответствующих гормонов. Это раки щитовидной, предстательной и грудной желез.

Функциональная недостаточность щитовидной железы считается — и клинически, и экспериментально [27] — важнейшим фактором развития рака этого органа. Такая ситуация может складываться в условиях развития эндемического зоба или при лечении струмогенными препаратами (ПАСК, радиойод, 6-метилтиоурацил и др.), а в эксперименте на мышках и крысах рак щитовидной железы получен при длительном введении больших количеств тиреотропного гормона гипофиза. Полагают, что избыточное, не подавляемое тироксином действие его и является причинным фактором, вызывающим рак щитовидной железы. Уменьшение заболеваемости населения эндемическим зобом благодаря введению в питание йодированной соли приводит к резкому снижению числа раков щитовидной железы.

Американские клиницисты и патологи [21] вообще допускают, что для раков щитовидной железы, как первичных, так и метастатических, характерно неожиданное и необъяснимое на первый взгляд спонтанное или индуцированное исчезновение. Предполагается, что основную роль в механизме этого явления играют взаимоотношения в системе тиреотропного гормона, гипофиза и гормонов самой щитовидной железы. Выделение тиреотропина аденогипофизом подавляется гормонами щитовидной железы по принципу обратного торможения. Отсюда безуспешная во многих случаях попытка лечения метастатических раков щитовидной железы кормлением препаратами высушенной щитовидной железы или одним из ее активных гормонов — трийодтиронином: наблюдалась как атрофия сохранившейся щитовидной железы, так и регрессия метастатических раковых узлов [12]. Подающим надежду оказалось применение для лечения раков щитовидной железы аналога антагониста ТТГ — ацетилтиреостропина, который, будучи антиметаболитом, подавляет активность ТТГ и тем способствует остановке роста и исчезновению рака щитовидной железы.

Этими тремя формами раков не исчерпываются к настоящему времени примеры гормонально индуцируемой регрессии опухолей человека. Хаггинс приводит еще случаи регрессии раков эндометрия, почек, семенных пузырьков, а также лимфом и некоторых лейкозов. Правда, основные факты получены при изучении влияния гормонов на экспериментальные опухоли, но многое уже перенесено, и с успехом, в клинику.

Два рассмотренных механизма регрессии опухолей охватывают все же незначительное число из великого множества злокачественных новообразований. Они не могут объяснить реакции организма и опухолевых клеток при латентном существовании последних, исчезновение метастазов после удаления первичной опухоли, значение частичного омертвения опухолевой ткани и следующего иногда за этим полного исчезновения всех опухолевых узлов. Все эти формы взаимодействия большого

и опухоли представляются к настоящему времени прежде всего как иммунобиологические отношения.

Фактически основа такого понимания была заложена еще в начале этого столетия работами над трансплантабельными опухолями. К настоящему времени мы знаем, кроме трансплантабельных, опухоли индуцированные, т. е. вызванные искусственно химическими, лучевыми и вирусными воздействиями, и спонтанные опухоли.

Видимо, наиболее просты иммуногенные отношения при трансплантациях опухолей — гомо- и гетеротрансплантации, изучаемых обычно на животных. Огромная экспериментальная работа, сделанная за последние 50—60 лет, позволила установить достоверно, что механизм отторжения опухолей при трансплантации совершенно тождествен с реакциями биологической несовместимости при гомотрансплантации нормальных тканей и органов. Основным физиологическим механизмом являются реакции лимфоидных клеток на изоантигены: если у донора и реципиента при трансплантации опухоли есть полная изоантигенная совместимость, отторжения не происходит, если ее нет, наступает реакция отторжения, выполняемая в основном лимфоцитами реципиента и вырабатываемыми ими антителами.

При спонтанных опухолях человека и животных аналогом трансплантации является метастазирование, его можно рассматривать как ауто-трансплантацию. Как правило, опухоли и их метастазы и ткани большого организма изоантигенны, и соответственно реакция отторжения по несовместимости здесь не проявляется, но есть интересное и очень редкое исключение. Описано много случаев спонтанной и полной регрессии метастазов после удаления первичного узла послеродовой хорионэпителиомы у женщин. Опухоль растет обычно в матке, и после гистерэктомии в течение нескольких месяцев метастазы в легких рассасываются; отношение их к первичной опухоли подтверждено наличием в моче гонадотропинов, исчезающих после рассасывания узлов. Исследование легких у одной такой больной после ее смерти, не связанной с данным заболеванием, показало полную регрессию метастазов [21].

Есть основания рассматривать механизм регрессии как отторжение из-за изоантигенной несовместимости: опухоль этого рода обычно развивается не из тканей матери, а из плодной части плаценты, происхождение которой связано с оплодотворением яйца семенными клетками отца. Спонтанная регрессия других форм хорионэпителиомы женщин и, тем более, мужчин не может быть объяснена описанным механизмом биологической несовместимости.

Как и в других случаях, эта регрессия является результатом действия одного из двух физиологических механизмов — специфического иммунного ответа организма против опухолевых клеток или усиления неспецифической противоопухолевой устойчивости организма, но чаще всего, по-видимому, имеет место сочетание того и другого рода процессов.

Развитие специфического иммунитета против спонтанных опухолей является результатом образования в опухолевых клетках особых антигенов, отсутствующих в тканях и клетках больного организма, носителя опухоли. Мы уже упоминали выше, что их образование характерно для ранних, скрытых стадий развития опухолевых клеток. Однако возможность образования специфических опухолевых антигенов в клетках спонтанных опухолей в клинических стадиях опухолевого процесса тоже неоднократно подтверждалась для ряда злокачественных опухолей человека. Эти антигены имеют характер сложных липопротеидных комплексов [3, 10, 18].

Специфические опухолевые антигены относятся к группе аутоантигенов и как таковые отличаются слабой иммунизаторной активностью, особенно при сравнении с бактериальными вакцинами и сыворотками.

Слабость их заключается в том, что антитела против них вырабатываются не всегда, а самое главное — взаимодействие антител с опухолевыми клетками не обязательно является повреждающим, наоборот, они могут даже усиливать рост опухолевых клеток (так называемый феномен усиления). Однако за этими антителами признается одно очень важное свойство — способность уничтожать циркулирующие в организме свободные опухолевые клетки и тем самым ограничивать образование большого числа метастазов [1].

Более важным оказалось, что лимфоидные клетки и макрофаги, участвующие в выработке специфических противоопухолевых антител, сенсибилизируются опухолевыми антигенами, другими словами, сами становятся носителями антител и приобретают способность при непосредственном контакте разрушать опухолевые клетки (цитолитический или цитотоксический эффект). И при спонтанной регрессии злокачественных опухолей неоднократно устанавливалась лимфоцитарная и плазматическая инфильтрация гибнущей опухолевой ткани и ее окружности, гистиоцитарная гиперплазия регионарных лимфоузлов. Как и при трансплантационном иммунитете, иммунный ответ больного на опухоль заключается в специфическом активировании лимфоидной системы.

Однако при злокачественных опухолевых болезнях нередко имеется выраженное подавление активности защитных реакций соединительной ткани [2, 11] и особенно активности лимфоцитов. Последнее изменение может привести даже к возникновению иммунной толерантности организма, т. е. отсутствию реакций лимфоидной системы против собственных злокачественных клеток [10].

Оба иммунологических процесса — активирование и торможение системы клеток иммуногенеза при опухолевых болезнях — находятся в определенной зависимости от состояния неспецифической устойчивости организма, физиологические механизмы которой (выработка гаммаглобулинов, комплемента и других защитных белков, фагоцитоз, процессы внеклеточного протеолиза, барьерно-фиксирующие свойства белков) могут действовать в равной мере как против генерализации инфекционных микробов, так и против опухолевых клеток [5]. И описанные выше случаи спонтанной регрессии под воздействием случайно перенесенных лихорадочных состояний, гемотрансфузионного шока, при введении вакцин, сывороток, после каких-либо острых инфекций и других сильных потрясений являются конкретными примерами активирующего действия сильных раздражений на механизмы неспецифической защиты. Все эти «эффекты вмешательства», как их называют английские исследователи, представляют по существу не что другое, как хорошо известную терапию раздражением.

Не будет ошибкой утверждать, что все способы современной противоопухолевой терапии в определенной мере неизбежно приводят в движение активные реакции организма против опухолевых клеток, точно так же как в условиях противинфекционной этиотропной терапии последняя будет неэффективной, если не будет сопровождаться активированием реакций организма против инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бергольц В. М. *Вопр. онкол.*, 1970, 12.—2. Васильев Ю. М. *Соедин. ткань и опухолевый рост в эксперименте*. Медгиз, М., 1961.—3. Вылегжанин Н. И. *Каз. мед. ж.*, 1935, 1; 1963, 1; 1970, 3.—4. Евиньева Т. П. *Вопр. онкол.*, 1964, 10.—5. Лазарев Н. В. *Вопр. онкол.*, 1962, 11.—6. Оленов Ю. М. *Вестн. АМН СССР*, 1968, 3.—7. Петров Н. Н. В кн.: *Руководство по общей онкологии*. Медгиз, М., 1958.—8. Петров Р. В. *Усп. совр. биол.*, 1970, 2.—9. Поляков А. М. *Лечение гемангиом в свете отдаленных результатов*. Автореф. канд. дисс., Казань, 1970.—10. Радзиховская Р. М. *Трансплантационный и специфический противоопухолевый иммунитет*. Медицина, М., 1966.—11. Салямон Л. С. *Вопр. онкол.*

- 1959, 5.—12. Самойлов В. И. В об.: Биология злокачественного роста. Наука, М., 1965.—13. Самунджан Е. М. Кора надпочечников и опухолевой процесс. Автореф. докт. дисс., Киев, 1966.—14. Тимофеевский А. Д. Эксплантация опухолей человека. Изд. АМН СССР, М., 1947.—15. Шапот В. С. Вестн. АМН СССР, 1968, 3.—16. Браун А. В. сб.: Молекулы и клетки. Мир., М., 1967.—17. Гринштейн Дж. Биохимия рака. ИЛ, М., 1951.—18. Дэй Ю. Иммунохимия рака. Мир, М., 1966.—19. Зильбер Л. А. В кн.: Успехи в изучении рака. ИЛ, М., 1960.—20. Зильбер Л. А. и Абелев Г. И. Вирусология и иммунология рака. Медгиз, М., 1962.—21. Boyd W. Spontaneous regression of cancer. Phil. a. London, 1966.—22. Cushing H., Walbach S. B. Am. J. Path., 1927, 3, 203.—23. Everson T. C., Cole W. H. Spontaneous regression of cancer. Phil. a. London, 1966.—24. Ewing J. Neoplastic diseases. Phil. a. London, 1928.—25. Foley E. J. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1952, 80, 669.—26. Foulds L. Ca Res., 5, 14, 1954; J. Chron. Dis., 1958, 2, 8.—27. Huggins Ch. Ca Res., 1965, 25, 1163.—28. Kidd J. G. Ca Res., 1961, 21, 9.—29. Kleinsmith L., Pierce G. B. Ca Res., 1964, 24, 1544.—30. Lipschutz A. Steroid Homeostasis, Hypophysis a. Tumorigenesis. Cambridge, 1957.—31. Toolan H. W. Ca Res., 1953, 13, 389.—32. Willis R. A. Pathology of Tumors. 3d Ed., London, 1960.—33. Woodruff M. F. A. Lancet, 1964, 11, 265.

КЛИНИЧЕСКАЯ И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616—006—02

НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ ОБ АЭРОКАНЦЕРОГЕНАХ

Г. А. Смирнов

Лаборатория профилактики канцерогенных воздействий (зав. — акад. АМН СССР проф. Л. М. Шабад) Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР, Москва

Отработанные газы автотранспорта являются одним из основных источников загрязнения атмосферного воздуха продуктами неполного сгорания топлива. Рядом исследований доказано, что сажа и выхлопные газы двигателей внутреннего сгорания, применяемых на автомобильном транспорте, содержат канцерогенные вещества и среди них наиболее стойкий во внешней среде и весьма активный в канцерогенном отношении полициклический углеводород — бенз(а)пирен (БП).

При профилактике канцерогенного действия выхлопных газов автотранспорта первоепенное значение приобретает количественное определение БП на различных режимах работы двигателя и для различных типов двигателей, а также разработка и внедрение действенных мер по значительному снижению содержания БП в выхлопных газах автотранспорта.

До настоящего времени авиационные двигатели в этом отношении не изучались, и в доступной нам литературе мы не встретили работ, посвященных исследованию возможного выброса этими двигателями канцерогенных веществ в атмосферный воздух. В отечественной и зарубежной периодической печати попадают данные о том, что авиация ответственна за часть атмосферных загрязнений, поступающих в воздушный бассейн. Под атмосферными загрязнениями в данном случае подразумеваются продукты сгорания авиационного топлива: окись углерода, окислы азота, серы, аэрозоли, углеводороды и различные органические газы. Ряд авторов указывает на необходимость защитных мер от выхлопных газов самолетов, особенно на взлете и при посадке.

В 1968 г. в нашей лаборатории была начата работа по установлению возможной канцерогенности авиационных двигателей (Л. М. Шабад и Г. А. Смирнов, Гиг. и сан., 1969, 2).

Первые пробные исследования заключались в определении наличия БП в саже, взятой простым соскобом с выхлопных труб поршневых и сопл газотурбинных авиационных двигателей, применяемых в качестве силовых установок на современных самолетах. Сажу экстрагировали в аппарате Сокслета, в качестве растворителя применяли химически чистый перегнаный бензол. Метод анализа экстрактов — спектрально-флуоресцентный. Качественное определение БП, содержащегося в экстрактах, проводили путем идентификации спектров флуоресценции в н-октане при температуре жидкого азота на спектрографе ИСП-51 с фотографической регистрацией спектра. При количественном определении БП пользовались методом добавок (А. Я. Хесина), в основу которого положен эффект Шпольского (получение квазилинейчатых спектров