

ПРОБЛЕМА ГЕТЕРОГЕННОСТИ В ОРГАНИЗМЕ В СВЯЗИ С АУТОАЛЛЕРГИЕЙ И ОПУХОЛЕОБРАЗОВАНИЕМ¹

Доц. Н. И. Вылегжанин

Кафедра патофизиологии (зав. — доц. Н. И. Вылегжанин)
Казанского ГИДУВа им. В. И. Ленина

В современной медицине два рода патологии занимают первое место по своему теоретическому и практическому значению: это аллергические (аутоаллергические) и опухолевые болезни. Из этого вытекают очень существенные задачи — найти рациональные методы профилактики, диагностики и лечения аллергических, инфекционных и раковых болезней. Болезни аллергические — это, как правило, удел интернистов и меньше хирургов; новообразования же хотя и интересуют терапевтов, но страдающие ими больные чаще всего передаются в руки хирургов, так как онкология на данном этапе широко пользуется оперативными методами лечения.

Это разделение, порожденное практическим подходом к лечению, повлияло и на наши теоретические представления об аллергии и опухолях.

Однако работы по проблемам аллергии и опухолей, много лет проводимые на кафедре патофизиологии, заставляют нас на основании ряда фактов указать на одну очень глубокую общую основу происхождения этих как бы совершенно различных процессов.

Аллергические и опухолевые процессы, несмотря на видимое различие, прежде всего связаны тем, что они должны быть отнесены к проблеме общей иммунологии. Если в отношении аллергии это не требует особых доказательств, то такой взгляд на опухоли необходимо обосновать.

В учении об опухолях центральной проблемой, как известно, является изучение свойств опухолевых клеток. Последние отличаются от нормальных клеток способностью к инфильтративному росту, метастазированию и гомо- и гетеротрансплантатбельностью. Эти свойства в какой-то мере присущи и нормальным клеткам, но для них они только случайное проявление их жизненных способностей, а для опухолевых клеток они постоянны и обязательны.

В настоящее время все перечисленные свойства опухолевых клеток по существу рассматриваются как проявление биологического взаимоотношения опухоли и пораженного последней организма. При этом как раз и выявилось, что опухолевые клетки несут в себе некоторые отличия в антигенном, то есть в белковом составе. Многочисленные исследования последних 10—15 лет, выполненные биохимиками и иммунологами (Е. Витебский, Б. И. Збарский, П. Рондони, Л. А. Зильбер и др.), показали, что опухоли сохраняют в основном почти весь набор антигенов, свойственный исходной нормальной клетке, как-то: видовых, органных, групповых, тканевых, но с каким-то упрощением и неполным проявлением.

И вместе с тем в опухолевых клетках можно выявить специфические антигены, не свойственные нормальным клеткам. Эти антигены, по данным Зильбера и его учеников, по-видимому, связаны с глобулиновыми фракциями и, возможно, нуклеопротендами сложной протоплазмы и ядра опухолевых клеток. Не исключена возможность, что чужеродные составные части белковых компонентов опухолевой клетки являются результатом усвоения клеткой в процессе озлокачествления необычных химических радикалов (опухолевые гаптены), например из химических карциногенов, или могут быть ассимилированы ядерными нуклеопротендами из вирусных частиц в порядке трансдукции или инфекционной интеграции.

Каков бы ни был механизм возникновения новых, качественно отличных от нормальных, антигенов опухолевых клеток, они являются важным материальным субстратом приобретенной гетерогенности последних по отношению к организму — носителю опухоли. По-видимому, особенно глубоко изменяется основная активная часть опухолевой клетки — ядерная субстанция, носительница цитогенетических, то есть наследственных свойств клетки.

Эти изменения должны быть отнесены к фундаментальным биологическим превращениям, испытываемым нормальной клеткой в процессе малигнизации. И не случайно известный английский биолог Дж. Гексли в своей переведенной недавно на

¹ Статья печатается в порядке обсуждения затронутых в ней вопросов. *Ред.*

русский язык книге «Рак как биологическая проблема» пишет, что опухоль можно рассматривать как гетерогенность организма и логически следует видеть в ней «эквивалент нового вида» со своими особыми закономерностями.

Если теперь мы обратимся к аллергическим процессам, то нет сомнения, что в основе их лежит белковая чужеродность. Аллергические, как и иммуногенные, процессы принадлежат к тому кругу явлений, которые еще на заре современной иммунологии были связаны с основным свойством любого организма сохранять белковую индивидуальность. Нельзя не подчеркнуть в связи с этим, что индивидуальная, неповторимая особенность каждого живого существа в глубинной основе начинается в белковой структуре тела, а дальше развивается в те особенности, которые мы обозначаем как видовые, групповые, органные и тому подобные свойства белковой индивидуальности, хорошо изученные в биологии.

К этой области принадлежат крупнейшие открытия в иммунологии конца прошлого и начала этого века, заложившие основу практики серотерапии и переливания крови. Уместно подчеркнуть, что в Казани работами, выполненными в 20 гг. Н. В. Соколовым, положено начало изучению проблемы трансплантации с точки зрения иммуногенных отношений реципиента и донора.

Способность организма удерживать постоянство белковых компонентов следует считать одним из проявлений постоянства внутренней среды организма (гомеостазис по В. Кеннону). Один из виднейших представителей классической иммунологии прошлого П. Эрлих обозначил это явление как *horror autotoxicus*, то есть боязнь, страх организма перед возможностью самоотравления вследствие возникновения в составе тела чужеродных белков. Этот тезис Эрлиха, между прочим, сыграл отрицательную роль в развитии наших знаний об аутоантигенах. Долго считали принципиально невозможным возникновение в организме животного собственных «чужеродных» белков (Доссе, Вихерт).

Теперь это положение Эрлиха можно принимать как формулировку относительной закономерности, указание на биологическое свойство организма сохранять уравновешенную систему белковых компонентов, в которой на самом деле гетерогенные белки составляют какую-то обязательную и нормальную долю.

Больше того, уже на стадии эмбрионального развития можно говорить о возникновении «антигенной чужеродности» (Н. Н. Жуков-Вережников), о появлении и отмирании одних белков и образовании других (О. Е. Вязов, Б. П. Токин). К этому же периоду относится появление в организме человека таких гетерогенных белков, как Rh-фактор, гетерофильный антиген Форссмана, видовонеспецифичный белок хрусталика глаза и других, которые затем сохраняются на всю жизнь.

В постнатальном периоде к врожденной гетерогенности присоединяется новый механизм возникновения чужеродных белков в организме под воздействием разнообразных физиологических и патологических влияний на организм (тепловых, холодовых, токсических, лучевых, инфекционных, химических и др.). Под их воздействием, как теперь установлено, может происходить полная денатурализация или — денатурация некоторой части белковых компонентов в жидкостях и тканях организма (К. Ландштейнер, Каради, см. обзоры М. С. Сигала, А. Бенкё, А. М. Вихерта и др.). Возникают приобретенные аутоантигены (эндогенные аллергены по А. Д. Адо), определяющие разнообразные болезни, известные под именем аутоаллергических или аутоагрессивных (Ж. Доссе).

Очевидно, что организм животных и человека уже в физиологическом состоянии обладает белковой гетерогенностью, которая может быть подразделена на врожденную (унаследованную) и приобретенную, возникающую постнатально как результат разнообразных, обычно повреждающих влияний. Эта белковая гетерогенность является тем исходным процессом, на основе которого развиваются патологические проявления, известные под именем белковой несовместимости, например, при гемотрансфузиях, гомотрансплантациях, Rh-факторе. Хотелось бы подчеркнуть, что, как правило, отличающиеся гетерогенностью белки или связаны с эритроцитами (Rh-фактор, антиген Форссмана), или появляются в белковых жидкостях (плазма крови, лимфа), или образуются в основном мукопротеидном веществе соединительной ткани разных органов. Вместе с тем приобретенные аутоаллергены могут выявиться и в клетках, например, мышечных (сердце), эпителиальных (почки) и т. д. Однако они остаются частью белковых комплексов протоплазмы или ядра, не меняющих наследственных свойств клеток.

Основной формой патологических реакций, выявляющих существование и повреждающее значение гетерогенных белков в организме, будут реакции антиген — антитело. Именно эти реакции, в силу их большой специфичности, служат в клинике диагностическим целям.

Если теперь мы вновь обратимся к опухолевому процессу, то прежде всего следует подчеркнуть, что больше и больше накапливается фактов о существовании связи между глубокой биологической перестройкой опухолевых клеток и изменением их обмена веществ, и в первую очередь нарушении окислительных процессов (О. Варбург) и нуклеопротеидного синтеза. В свете этого нельзя не считать с тем фактом, что самый процесс опухолевой трансформации клеток, по-видимому, происходит на основе генетической перестройки (Л. Стронг). Тончайшие цитогенетические изменения приводят к появлению того обмена веществ опухолевой клетки, который ведет к

образованию гетерогенных белковых компонентов. Но здесь возникновение гетерогенности связано с глубоким изменением наследственных свойств клетки.

И клеточная гетерогенность соответственно имеет свои особые формы проявления. Если для гетерогенности на молекулярно-белковом уровне реакции несовместимости представляются в форме отношений антиген — антитело, то для опухолево-клеточных отношений к организму характерны такие ее проявления, как инфильтративный рост, метастазирование и несравненно большая способность, чем у нормальных клеток, к трансплантации. В какой-то мере опухолевая клетка становится «органонеспецифичной» (метастазирование) и «гомо- и видовонеспецифичной» (гомо- и гетеротрансплантация). Однако, само собой разумеется, речь идет не об абсолютной утрате, а скорее о какой-то деградации процесса несовместимости, который пронизывает организм, и не только в его межиндивидуальных и межвидовых отношениях, но в известной мере и в межорганных и межтканевых связях внутри.

Нередко опухолевый процесс и опухолевые клетки обозначают как автономные по отношению к организму. Как теперь хорошо известно, по существу дело идет не о настоящей автономности, а о весьма относительной и ограниченной. Это и естественно, поскольку опухоль не является чем-то абсолютно случайным в природе организма. Те свойства опухолевого роста, которые мы кладем в основу проявлений их автономности, более правильно обозначать как отчуждение, «гетерогенизацию» клеток. И тут высказывание Дж. Гексли, что опухоль есть в какой-то мере «эквивалент нового вида», приобретает глубокий смысл. Совершенно очевидно, что это — патологический эквивалент, не имеющий, надо полагать, никакого эволюционного будущего.

Никто не сомневается, что опухоли — патологические процессы, а следовательно, опухолевые клетки представляют собой пример клеточной гетерогенности на новом качественном уровне. Естественно спросить, в каких физиологических процессах заложена первая исходная ступень клеточной гетерогенности?

Можно утверждать, что такими процессами прежде всего следует считать те, которые связаны с клетками, выключенными в тканях или органах из нормальных физиологических отношений. Давно уже подмечено, что зародышевые зачатки, дистопии без роста, гамартомы и хористомы, а также дистопии эпителия или гладких мышц при воспалении являются источником развития так называемых дизонтогенетических опухолей. Однако эти клетки в исходном состоянии являются нормальными, но в силу выключения из системы функциональных связей целостного организма становятся легко отчуждаемыми. Есть все основания в первую очередь именно их считать физиологическим материалом для развития патологических гетерогенных клеток.

Однако нет сомнения, что это — не единственный источник развития опухолевых клеток. Более того, по-видимому, чаще всего совершенно нормальные клетки под влиянием бластомогенных факторов могут становиться на путь опухолевой трансформации. В этом случае процесс отчуждения клеток является результатом постепенного патологического разрушения физиологических, то есть функциональных отношений клеток с целым организмом, что в дальнейшем находит свое выражение и в структурных изменениях. И можно полагать, как сказано выше, что изменение формы обмена веществ и цитогенетические перестройки являются, очевидно, инициальными звеньями процесса опухолеобразования, который проходит через ряд этапов качественных превращений.

Клинические и экспериментальные исследования опухолей свидетельствуют, что опухолевая трансформация клеток происходит путем прогрессивного приобретения ими новых отличительных признаков. Это — прерывистый (динамический) процесс, развертывающийся через ряд стадий, из которых каждая качественно отлична от предшествующей (Г. П. Руш и Б. Е. Клайн). П. Роус и Л. Фулдс назвали этот процесс опухолевой прогрессией. Последнюю рассматривают как процесс постоянного, необратимого качественного изменения одного или нескольких из кардинальных свойств опухолевой клетки. Опухолевая прогрессия — не простое увеличение числа клеток во времени и пространстве, а ряд последовательных стадий качественных изменений по пути к крайним вариантам злокачественных клеток.

При этом изменяются от стадии к стадии реактивность и потенции опухолевых клеток, что не всегда может проявиться в их морфологических признаках. Так называемые «предраковые процессы» — лишь видимые ступени в динамическом процессе опухолевой прогрессии. Последняя может переходить от стадии к стадии в течение определенных промежутков времени или остановиться в своем развитии.

В результате изучения опухолевой прогрессии удалось установить, что свойства и поведение опухолей связаны с многочисленными отличительными признаками, которые могут комбинироваться, варьировать и последовательно развиваться. К таким признакам, например, относятся скорость роста, частота митозов, морфологические изменения ядер, а у доброкачественных опухолей — способность к регрессированию или остановке роста.

И степень выраженности свойств опухолей на той или другой стадии их прогрессии в какой-то мере отражает степень гетерогенизации. Отчасти это проявляется понижением дифференцировки, то есть анаплазией, митогенетической активностью и т. п. Есть основания считать высшей степенью клеточной гетерогенности в опухоли-

вом процессе образование асцитных форм, когда клетки переходят к чисто цитотипическому, то есть изолированному существованию (Ж. Левенталь и Г. Жан, Г. Клейн, Н. И. Вылегжанин).

Ученые об опухолевой прогрессии конкретно раскрывает картину становления клеточной гетерогенности, которая представляется длительным и многообразным процессом. Сложность явления увеличивается еще и тем, что пути опухолевой прогрессии даже для опухолей одного и того же происхождения строго индивидуальны (Г. Клейн).

Как ни сложны и ни противоречивы процессы гетерогенности в организме, есть основания считать их поддающимися регуляции. Прежде всего, следует указать, что все виды физиологической гетерогенности в организме, протекающие как на молекулярно-белковом, так и на клеточном уровнях, должны рассматриваться как совместимые с его жизнью и развитием; патологические же формы гетерогенности могут рассматриваться как процессы биологической несовместимости. Совместимость является ничем иным, как проявлением способности организма регулировать процессы, приводящие к гетерогенности, а несовместимость — нарушение этой регуляции.

В физиологических условиях при гетерогенности на молекулярно-белковом и клеточном уровнях мы наблюдаем яркие примеры длительного, иногда схватывающего всю жизнь существования организма при наличии в нем белков, отличающихся гетерогенностью, отчужденных клеток и даже настоящих раковых клеток, находящихся в латентном состоянии.

Механизмы физиологической регуляции гетерогенных отношений внутри организма требуют, конечно, особого изучения. Здесь можно только указать на некоторые интересные примеры реагирования организма на собственные белки, отличающиеся гетерогенностью. Известно, что если извлечь хрусталик из глаза, например, кролика и иммунизировать этого же кролика белком собственного хрусталика, то последует выработка антител. Эти аутоантитела могут при известных условиях оказать вредное влияние на оставшийся хрусталик в другом глазу. Но в физиологических условиях сами ткани глаза не вырабатывают противохрусталиковых антител, поскольку внутриглазные жидкости переднего и заднего отделов глаза практически свободны от таких антител (Уленгут, Н. Н. Зайко).

Изучение аутоантигенов и аутоантител приблизит к раскрытию закономерностей возникновения и регуляции организмом процессов собственной внутренней гетерогенности.

В отношении опухолей еще в 1954 г. И. Беренблум выдвинул хорошо обоснованную теорию о латентной фазе развития опухолевых клеток, а теперь накопилось достаточно клинических и экспериментальных фактов в отношении длительного латентного существования в организме таких опухолей, как рак предстательной железы, хорионэпителиома, меланобластома и др. Американский онколог Д. Г. Кидд писал в 1961 г.: «Опухолевые клетки могут жить в тканях и органах длительное время без проявления признаков злокачественности». Он приводит ряд проверенных клинических и экспериментальных фактов в обоснование этого положения.

Доказательством возможности организма-носителя в какой-то мере регулировать развитие и рост опухолевых клеток могут служить: 1) достоверно установленные (правда, крайне редкие) случаи самопроизвольного излечения рака (Д. Г. Кидд); 2) случаи замедления появления рецидивов и явного торможения роста метастазов после некоторых радикальных хирургических вмешательств или изменения эндокринных соотношений после удаления гипофиза, надпочечников, кастрации и т. п.; 3) существование опухолей, зависящих от гормонального гомеостаза (А. Липшютц, Л. Фулдс).

Все эти соображения и факты, высказанные в самом общем сопоставлении, заставляют прийти к выводу, что удаление опухолей хирургическим путем или уничтожение опухолевых клеток с помощью источников лучистой энергии, как и химическими средствами, нельзя считать единственными средствами борьбы со злокачественными новообразованиями. Наоборот, изучение опухолей как частного случая гетерогенности, как аутоагрессивные заболевания, но развертывающиеся на разных уровнях физиологической структуры организма.

Попытка вскрыть общую биологическую основу возникновения двух столь различных форм патологии человеческого организма — аллергии и опухолеобразования, конечно, еще очень несовершенна и приближительна. Однако и в такой форме она дает основания рассматривать аутоаллергические и опухолевые болезни как болезни гетерогенности, как аутоагрессивные заболевания, но развертывающиеся на разных уровнях физиологической структуры организма.

Мы упомянули выше тезис Эрлиха: *homo autotoxicus*. Сейчас на основе всех известных фактов, установленных в иммунологии, можно утверждать, что точка зрения Эрлиха неверна или, по меньшей мере, может иметь ограниченное значение. Организм от природы негомогенен, а в нем скрыты физиологические процессы, поддерживающие гетерогенность и ее регулирующие. И можно говорить о совместимой, или физиологической, гетерогенности и о несовместимой, или патологической, гетерогенности. Та и другая тесно связаны. Физиологическая гетерогенность является основой и исходным уровнем гетерогенности патологической. На клеточном уровне

физиологическая и патологическая гетерогенности имеют пограничные процессы, про которые трудно сказать, будут они или нет разрушительными для организма.

Критикуя точку зрения Эрлиха на организм, уместно вспомнить другое высказывание по этому вопросу. И. И. Мечников в своих знаменитых этюдах о природе человека выдвинул идею о дисгармониях организма. Он указывал на существование в организме различных атактистических органов. По его мнению, это дисгармония, способствующие ускорению процесса естественного старения организма.

С принципиальной стороны точка зрения Мечникова является правильной, а взгляд Эрлиха — нет.

На самом деле в явлениях дисгармоний, описанных Мечниковым, и в процессах гетерогенности, устанавливаемых современной иммунологией, мы должны видеть проявление великого закона диалектики — закона единства и борьбы противоположностей.

Дисгармонии и гетерогенность организма также естественны и неизбежны в жизни, как естественна и неизбежна сама жизнь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варбург О. Naturwiss. Rdsch., 8, 1955.—2. Вязов О. Е. Успехи совр. биологии, 1952, 33, 1.—3. Вылегжанин Н. И. Acta Un. internat. contre le cancer, XVIII, 1—2, 167, 1962.—4. Гексли Дж. Рак как биолог. проблема, 1960.—5. Доссе Ж. Иммуногематология. 1959.—6. Збарский Б. И. Тр. IV сессии АМН СССР, 1948.—7. Зильбер Л. А. Успехи в изучении рака, 1960, т. V.—8. Жуков-Вережников Н. Н. Вестн. микроб., эпидем. и параз., 1932, 11, 4.—9. Давыдовский И. В. Тр. X сессии АМН СССР, 1959.—10. Петров Н. Н. Руководство по общей онкологии, 1958.—11. Рондони П. Успехи в изуч. рака, 1957, III.—12. Сигал М. С. Успехи соврем. биологии, 1952, 33, 3.—13. Соколов Н. В. Казанский мед. ж., 1923, 4.—14. Стронг Л. В. В кн.: Генетика рака, 1960.—15. Руш Г. П и Клайн Б. Е. В кн.: Биолог. основы злокач. роста, 1950.—16. Токин Б. П. Иммунитет зародышей, 1955.—17. Эрлих П. Биологические этюды. Спб., 1911.—18. Беренблум И. Успехи в изучении рака, 1956, т. II.—19. Липшютц А. Steroid Homeostasis. Cambridge, 1957.—20. Венко А. Schriftenreihe d. Z. f. d. ges. inn. Med., 1956, 7—30.—21. Witebsky E. Cancer Res., 21, 9, 1961.—22. Kidd J. G. Cancer Res., 1961, 21, 9.—23. Klein G. Z. Krebsforsch., 1956, 61.—24. Idem. Proc. of III Canad. Cancer Conf., 215, 1958.—25. Loeventhal H. u. Jahn G. Z. Krebsforsch., 37, 1932.—26. Foulds L. J. Chron. Dis., 8, 1958.

Поступила 29 мая 1962 г.

ОБ ОРГАНИЗАЦИИ МЕРОПРИЯТИЙ ПО СОХРАНЕНИЮ ТРУДОСПОСОБНОСТИ СТРАДАЮЩИХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Проф. А. И. Германов

Кафедра госпитальной терапии Куйбышевского медицинского института

Организация борьбы с гипертонической болезнью является общегосударственной задачей, особенно теперь, когда борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями подчеркнута в решениях XXII съезда КПСС.

Исход гипертонической болезни во многом зависит от ее раннего выявления, систематического активного наблюдения за больными, своевременно предпринятых лечебных и профилактических мероприятий, то есть от правильно организованной диспансеризации.

Нами еще в 1948 г. предложен ряд мероприятий по борьбе с гипертонической болезнью, в частности указано на необходимость открытия специализированных кабинетов при поликлиниках и МСЧ заводов для активной диспансеризации в первую очередь на ведущих предприятиях города и в учебных заведениях. Открытые в Куйбышеве кабинеты-диспансеры за 13-летнюю деятельность показали, что предложенные нами организационные формы борьбы с гипертонической болезнью вполне себя оправдали.

Целесообразность развертывания подобных кабинетов при поликлиниках и МСЧ заводов подтверждена на Всесоюзной конференции терапевтов в 1954 г. Предложено только изменить наше название — кабинет-диспансер на другое: «кардиоревматоло-