

О «ТОКСИНОТЕРАПИИ» ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ

Л. С. Салямон

Лаборатория экспериментальной онкологии (зав.— проф. Н. В. Лазарев)
Института онкологии АМН СССР

Проблема «токсинотерапии», как известно, не лежит в центре внимания современных изысканий противоопухолевого лечения, хотя ряд исследователей продолжает проявлять к ней интерес (8, 13, 23). Возникшая в конце прошлого века токсинотерапия никогда, даже в годы наибольшего к ней интереса, не рассматривалась как главный способ лечения злокачественных новообразований, а в настоящее время принимается во внимание скорее как страница истории, чем как предпосылка для терапии рака.

Тем не менее, ряд причин позволяет считать, что интерес к проблеме токсинотерапии не должен быть утрачен. Таких причин, по крайней мере, три:

1. Интенсивные и широкомасштабные изыскания специфических противоопухолевых средств среди вновь синтезированных соединений не решили проблему терапии рака и поэтому не должны загораживать другие направления поисков эффективного лечения опухолей.

2. Предпосылкой для токсинотерапии послужили в высшей степени ценные факты самоизлечения (или, по терминологии Соутхема, «естественного» излечения) опухолей, то есть факты, анализ которых дает основу для выяснения условий противоопухолевого эффекта и попыток его нарочитого воспроизведения.

3. Токсинотерапия позволила Колею и другим авторам спасти более 10% инкурабельных больных. Последнее обстоятельство не дает права отнести ее в разряд ошибочных и неэффективных способов лечения.

Токсинотерапия, как отмечает Н. Н. Петров (7), «...не удержалась в практике не из-за ее абсолютной бесплодности, а из-за ненадежности и небезопасности».

Попытки повысить надежность и увеличить безопасность такого метода лечения не могут не казаться сомнительными. Между тем, думается, что не все попытки в этом направлении уже исчерпаны. К такому выводу приводит анализ клинических и экспериментальных данных.

Наблюдения случаев исчезновения инкурабельных опухолей после острых инфекционных процессов (рожистое воспаление, флегмоны и т. д.) привели к предположению об антибластомном действии каких-то бактериальных продуктов (3, 4, 10, 18, 32, 33). Таким путем возникла токсинотерапия опухолей, развивавшаяся в первые годы в значительной степени вследствие инициативы и энтузиазма Колея.

Появление геморрагии и некрозов в экспериментальных опухолях после введения животным бактериальных токсинов, казалось, подтверждало предположение об их прямом антибластомном влиянии; предположение, справедливость которого не вызывала сомнений у большинства исследователей. Неясным оставался лишь механизм влияния токсинов на опухолевую ткань. Интересно отметить, что представление о таком механизме в разное время отражало основное направление теоретической медицины в данный период. Так, в годы широкого изучения аллергических явлений возникло предположение о том, что повышенная чувствительность опухолей к токсинам основана на явлении, аналогичном феномену Шварцмана, при котором повторное действие токсинов вызывает в тканях выраженные геморрагические и деструктивные изменения. Однако, несмотря на целый ряд попыток обосновать такую концепцию, она оказалась несостоятельной. После первого введения токсинов опухоли разрушались сильнее, нежели от повторных. Предположение Дюран — Рейнальса (10, 21) о том, что имеющаяся бактериальная флора опухоли обуславливает ее повышенную чувствительность к введению токсинов, также не подтвердилось. Стерильные опухоли не теряли чувствительности к токсинотерапии.

В годы успехов химиотерапии бактериальных инфекций центральными для медицины стали идеи Эрлиха. Это отразилось и на направлении работ в области токсинотерапии опухолей. Доминирующим стало представление о специфическом влиянии на опухолевую ткань каких-то активных начал, содержащихся в бактериальных

токсинах. Наиболее крупного успеха в этом направлении достигли Шир и соавторы (31). После многолетних и упорных трудов этой группе ученых удалось выделить из культур *Bact. prodigiosum* чрезвычайно активный полисахарид, который в дозе 100 γ вызывал геморрагии в опухолях у 50% мышей.

Успехи исследований Шира и соавторов сыграли роковую роль в дальнейшей судьбе токсинотерапии. Выделенный полисахарид не имел клинических преимуществ по сравнению с прежними токсинами Колея. Продолжение работ в этом направлении оказалось бесперспективным. Не удалось также попытки ослабить токсичность полисахарида путем его йодирования (28).

Между тем, первоначальная предпосылка токсинотерапии (то есть противоопухолевый эффект септических процессов) и ряд последующих экспериментальных данных дают повод для других пониманий антибластомного эффекта и, следовательно, могут послужить основой для иных направлений в деле разработки антибластомной терапии. Речь идет о представлении, согласно которому противоопухолевый эффект может быть не только вызван прямым действием токсинов на неоплазму, но и обусловлен теми изменениями в организме, которые возникают в нем в период инфекционного или бактериологического процесса.

Следует подчеркнуть, что мысль об опосредованном влиянии инфекционного процесса на опухоль высказывается здесь не впервые, однако до сих пор она не имела существенного значения для современных изысканий в области онкологической терапии. Так, еще $\frac{3}{4}$ века тому назад Брунс (17) предполагал, что излечение опухолей при рожистом воспалении обусловлено гипертермией. Эта точка зрения была отвергнута на том основании, что при введении мышам бактериальных токсинов температура тела не повышается, а, наоборот, падает (31, 33). Между тем, гипотермическая реакция мышей на введение бактериальных токсинов не дает все же оснований исключить не прямой механизм их влияния на опухоли.

Следует обратить внимание на то, что многие патогенные воздействия, вызывающие у человека и крупных животных лихорадку, у мышей и других мелких животных приводят даже к понижению температуры тела. Однако сущность патологического процесса не изменяется в зависимости от того, падает или повышается при этом температура тела. Так, например, ожоги вызывают у человека лихорадку, а у мышей — гипотермию (1); токсический отек легких у человека сопровождается сильным повышением, а у кошек — понижением температуры тела; в опытах на кроликах отмечено, что увеличение доз агентов, вызывающих лихорадку, не приводит к пропорциональному нарастанию температуры тела, а может вызвать даже ее понижение¹. Противоопухолевый эффект при инфекционных процессах может быть обусловлен не самой лихорадкой, а теми сдвигами в организме, которые попутно побуждают эту лихорадку.

Предположение о том, что влияние токсинотерапии на опухоли частично или полностью осуществляется посредством косвенного механизма, первичным звеном которого оказывается патологический процесс в организме, позволяет объяснить целый ряд экспериментальных и клинических данных.

Рассматривая такие факты, следует указать, что многие из них поддаются в каждом отдельном случае специальному объяснению. Общее объяснение для всех этих данных мы знаем только одно: первичность реакции организма и вторичное влияние последствий этой реакции на опухоль (см. таблицу 1).

Сопоставление этих данных, число которых можно увеличить, и приводит к выводу о том, что механизм антибластомного действия осуществляется если не целиком, то во всяком случае частично, косвенным путем. Некоторую возможность в отдельных случаях прямого влияния ряда бактериальных токсинов на опухолевую ткань, конечно, исключить нельзя. Среди сотен противоопухолевых агентов, полученных из бактерий, дрожжей, вирусов, простейших и т. д., имеются и такие, которые, безусловно, оказывают прямое влияние на неопластическую ткань. Отдельные бактериальные токсины подавляли рост опухоли *in vitro* (36)². Ряд экзотоксинов (например, дифтерийный токсин) имеет особый механизм противоопухолевого влияния (3). Однако эти данные не противоречат возможности опосредованного противоопухолевого действия общетоксических для организма воздействий (в частности эндотоксинов). Подобное предположение устраняет многочисленные затруднения, связанные с представлением о прямым влиянии бактериальных токсинов на опухолевую ткань. Следует напомнить, что, например, Альжир, Легалэ и Парк (14), пользовавшиеся методом «прозрачной камеры», не могли найти доказательств прямого

¹ Можно полагать, что это явление вызвано значительной напряженностью теплового баланса у мелких животных, у которых сравнительно быстро исчерпываются ресурсы ограничения теплоотдачи.

² В опытах Лангенбека и др. (24) повреждение *in vitro* клеток асцитной карциномы Эрлиха полипептидами, выделенными из *B. subtilis*, оказалось вызванным кислой реакцией среды.

Факты	Объяснения, основанные на представлении о прямом влиянии токсинов на опухоль	Объяснения, основанные на представлении об опосредованном влиянии токсинов на опухоль
При внутривенном введении эффект лучше, чем при непосредственном введении в опухоль (26)	При внутривенном введении токсины «быстрее» омывают опухолевые клетки	Внутривенное введение вызывает более сильную реакцию организма
Иммунизация мышей токсинами до прививки им опухоли устраняет последующее противоопухолевое действие токсинов (38)	Токсины нейтрализуются антитоксинами и не доходят до опухоли	В организме отсутствует реакция на введение токсинов
Введение мышам сульфаниламида защищает опухоль от действия эндотоксина (37)	Сульфаниламид оказывает «антитоксическое» (?) действие	Сульфаниламид снижает реакцию организма на введение эндотоксинов (6, 9)
После лучевого лечения эффективность токсинотерапии понижается (27)	Ионизирующие лучи подавляют противоопухолевые защитные функции организма (27)	Ионизирующие лучи снижают реакционную способность организма
Кортизон тормозит противоопухолевое действие бактериальных полисахаридов (35)	—	Кортизон ослабляет патологическую реакцию организма
Одни и те же опухоли у разных линий мышей реагируют неодинаково на бактериальные токсины (15)	—	Реактивность организма у разных линий мышей различна
Геморрагии в опухолях возникают не только под влиянием бактериальных токсинов, но и от анафилактического шока, вызванного у мышей лошадиной сывороткой (16)	Механизм противоопухолевого действия токсинов и анафилактического шока может быть различен (2)	Сходные реакции организма в ответ на введение токсинов или инородного белка сенсibilизированным животным имеют первичное значение для противоопухолевого эффекта
Погружение опухоли <i>in vitro</i> на 15—70 минут в токсины <i>Salmonellae enteritidis</i> не влияло на дальнейший рост неоплазмы, хотя в опытах <i>in vivo</i> эти же токсины вызывали сильные геморрагии и некрозы в перевивных опухолях (30)		Токсины <i>Salmonellae enteritidis</i> не оказывают прямого влияния на опухоль, но вызывают в организме патологическую реакцию, приводящую к противоопухолевому эффекту

избирательного действия на опухоль полисахарида из *Bact. prodigiosum*. Хаушка и Гудвин (22) также пришли к выводу, что эндотоксин *Trypanosoma cruzi* косвенным путем влияет на опухоль.

Связь между патологическим процессом, возникшим в организме под влиянием токсинов, и последующим противоопухолевым эффектом может осуществляться двумя принципиально различными путями:

1. В ходе патологической реакции в организме могут возникнуть антибластомные агенты. Они могут появиться непосредственно в патологически измененных тканях [наподобие обладающего противоопухолевой активностью «некрозина» Менкина (25)] или в органах и системах, вовлекаемых в патологическую реакцию (подобно кортикостероидам), или еще более многоступенчатым путем.

2. В период патологической реакции может повыситься потребление в организме какого-то метаболита, в котором, в свою очередь, остро нуждается растущая опухоль.

Ряд явлений, обнаруженных по ходу токсинотерапевтических опытов, позволяет отдать некоторое предпочтение второму предположению. Если справедливо первое предположение и в организме возникает антибластомный агент, то противоопухолевый эффект при прочих равных условиях должен быть более интенсивным у мышей с мелкими опухолями (большая концентрация антибластомного агента на единицу массы опухоли) и их хорошем кровоснабжении (лучшее проникновение агента в опухоль). Если же правильно второе предположение, то есть если антибластомный эффект вызван недостатком метаболита, то в наиболее трудные условия попадут

крупные опухоли и особенно участки, плохо обеспеченные кровоснабжением. Именно такие явления наблюдаются при токсинотерапии: крупные опухоли страдают сильнее, чем мелкие; быстро растущие — сильнее, чем опухоли с замедленным ростом, а самые резкие некро-геморрагические явления обнаруживаются в центральной части опухоли (19, 21, 31). Эти данные, следовательно, позволяют склониться к предположению о конкуренции за некий фактор между опухолью и организмом, который в силу патологической реакции перестраивается на другой уровень обменных процессов.

Тот факт, что опухолевая ткань может страдать от недостатка какого-то метаболита, усиленно расходуемого в организме, описан еще Эрлихом, назвавшим это явление «атрептическим иммунитетом». Резюмируя итог опытов с двукратными прививками, Эрлих в 1907 г. писал: «Успех второй прививки обратно пропорционален интенсивности роста первой опухоли. При очень быстро растущих саркомах и карциномах вторая прививка почти всегда давала отрицательный результат. Только при крайне медленно растущих хондромах ощутительной разницы в пролиферационной энергии не замечалось. Таким образом, с очень быстро растущими опухолями может случиться то, что в распоряжении тех клеток, которые находятся в очень дурных условиях питания, ... не имеется достаточного количества питательных веществ, так что они погибают от атрепсии...» (12).

Можно полагать, что аналогичный механизм конкуренции за метаболит осуществляется не только между быстро и медленно растущей опухолью, но и между опухолью и организмом. Усиление каких-то процессов в организме может привести к дефициту «х-метаболита» в опухоли. Повышение обменных процессов имеется при инфекционных, аллергических и подобных им патологических процессах. Следовательно, и токсинотерапия может вызвать недостаток метаболита в опухоли. С этой точки зрения можно объяснить и тот факт, что воздействия, усиливающие функцию РЭС (то есть повышающие там обменные процессы), оказывают антибластомное влияние. Возможно, что аналогичный механизм противоопухолевого влияния наблюдается при гипертиреозе, при котором значительно усиливаются обменные процессы в организме.

По нашему мнению, недостаток метаболита будет еще более резким, а противоопухолевый эффект еще более сильным, если в момент токсинотерапии стимулируется рост опухоли, то есть повысить ее потребность в данном метаболите. Можно полагать, что в этом заключается механизм изменения антибластического действия токсинов при одновременном обогревании опухоли (26). При этом повышение температуры опухоли стимулирует процессы ее роста и тем самым усиливает потребность в дефицитном метаболите.

В связи с этим следует подчеркнуть принципиальную возможность противоопухолевого эффекта при воздействиях, усиливающих рост опухоли. Ускоренный рост, увеличивая напряженность и без того напряженного хозяйства опухолевой ткани, может способствовать кризису обмена и гибели опухоли.

Представленный довод о возможных механизмах антибластомного действия есть довод в пользу новых попыток такой терапии. Так, например, вместо бактериальных токсинов, которые трудно стандартизировать и не просто вырабатывать и к которым в организме быстро возникает иммунитет, можно использовать более простые воздействия, вызывающие равноценную реакцию. В наших опытах с опухолью Брауна — Пирса инъекции под кожу раствора скипидара или введение тиреоидина приводили к выраженному противоопухолевому эффекту.

Резкого усиления обменных процессов можно достичь путем неспецифических повреждающих воздействий на фоне гипертиреоза. В этом отношении интересна удачная попытка Штегера (34) лечить «инкурабельные» опухоли сочетанием тиреоидина с воздействиями, вызывающими лихорадку. В опытах с опухолью Брауна — Пирса нами показано, что подобное сочетание приводит к хорошему терапевтическому эффекту. Еще более обещающим представляется возможность «отбирать» у опухоли нужные ей вещества путем такого избирательного усиления процессов в организме, которое не сопровождается патологической реакцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Ж. И. Сб. Лекарственная регуляция воспалительного процесса, под ред. Н. В. Лазарева, М., 1958. — 2. Гринштейн Дж. Биохимия рака. 1951. — 3. Ключева Н. Г. и Роскин Г. И. Усп. совр. биол., 1956, 1. — 4. Ларнон Л. Ф. и Менкин З. Ф. В кн.: Злокачественные опухоли (под ред. Н. Н. Петрова), М., 1948, 1, 2. — 5. Лазарев Н. В. В кн.: Фармакология патологических процессов (под ред. Н. В. Лазарева), Л., 1951. — 6. Лазарев Н. В. и Саламон Л. С. Физиол. журн. СССР, 1947, 4. — 7. Петров Н. Н. Руководство по общей онкологии. М., 1958. — 8. Рыбаков Н. И. Бюлл. экспер. биол. мед., 1960, 4. — 9. Саламон Л. С. В кн.: Фармакология патологических процессов (под ред. Н. В. Лазарева), Л. — 10. Современные проблемы онкологии, 1949, 1, сер. А. — 11. Фикера Г. Химиотерапия рака, 1937. — 12. Эрлих П. Биол. этюды, СПб., 1911.

13. Ahrensburg-Christensen E., Kjems E. Acta pathol. et microbiol. scand., 1959, 46.—14. Algire G. H., Legallais F. Y., Park H. D. J. Natl. Cancer Inst., 1947, 8.—15. Andervont H. Am. J. Cancer, 1936, 27.—16. Barret M. K. J. Natl. Cancer Inst., 1942, 2:625; цит. по Д. Гринштейну.—17. Bruns P. Dtsch. med. Wchuschr., 1895, 20. 27.—18. Coley W. B. JAMA, 1898, 31; Proc. Roy. Soc. Med., 1909/1910, 3.—19. Gerber J. E., Bernheim A. J. Arch. Path., 1938, 26.—20. Gratia A. Linz R. Compt. rend. soc. biol. 1931, 108.—21. Duran-Reynals F. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1933, 31.—22. Hauschka T. S., Goodwin M. B. Science, 1948, 107.—23. Havas H. F., Donnelly A. I. Cancer Res. 1961, 21.—24. Langenbeck W., Mix H., Franz R. Acta biol. et med. german., 1960, 4.—25. Menkin V. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1948, 69.—26. Nauts H. C., Swift W. E., Coley B. L. Cancer Res., 1946, 6.—27. Pelner L., Fowler G., Nauts H. C. Acta med. scand., 1958, 162, Suppl. N. 338.—28. Sack Th., Seligman A. Cancer Res., 1947, 7.—29. Seligman A., Shear M., Leiter J., Sweet B. J. Natl. Cancer Inst., 1948, 9.—30. Shapiro C. J. Am. J. Hyg., Ser. B., 1940, 31.—31. Shear M. J., Hartwell G. L., Peters V. B., Dalton A. J. a. others Approaches to Tumors Chemotherapy, 1947.—32. Simon H. Die Behandlung der Geschwülste. 1914.—33. Spronek C. Цит. по сб. реф. Совр. пробл. онкологии, 1949, 1, А:77.—34. Stöger R. Wien. med. Wchuschr., 1950, 19/20.—35. Thomas C. R., Jones R. S. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1959, 102.—36. Vollmar H., Knöll H. Ztschr. Krebs., 1944, 55.—37. Zahl P. A., Hutner S. H. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1942, 51.—38. Zahl P. A., Hutner S. H. Cooper F. S. Proc. Soc. Biol. Med., 1943, 54.

Поступила 24 января 1962.

БИБЛИОГРАФИЯ И РЕЦЕНЗИИ

М. П. Кончаловский. Избранные труды. М., 1961

Максим Петрович Кончаловский (1875—1942) был одним из крупнейших терапевтов Советского Союза. Он окончил медицинский факультет Московского университета в 1899 г. и защитил докторскую диссертацию в 1911 г. Вся его жизнь и деятельность были связаны с факультетской терапевтической клиникой (университета, а затем I Московского ордена Ленина медицинского института), куда он пришел ординатором и которую он возглавлял с 1929 г. до конца жизни.

Клиническими учителями М. П. Кончаловского были профессор В. Д. Шервинский (последователь А. А. Остроумова) и Л. Е. Голубинин — ученик С. П. Боткина и В. Д. Шервинского.

Научное наследие М. П. Кончаловского включает свыше 220 работ, среди них много раз переиздававшийся учебник внутренних болезней, клинические лекции в 4 томах и ряд монографий. Более 500 научных работ выполнено его учениками. Из его школы вышло много профессоров, докторов и кандидатов наук, практических врачей.

М. П. Кончаловский создал журнал «Терапевтический архив» и был его ответственным редактором, а также членом редколлегий и участником многих других журналов и изданий.

По инициативе учеников М. П. Кончаловского в 1961 г. Медгиз издал его «Избранные труды».

М. П. Кончаловский всегда придерживался широких клинических концепций, его труды касались различных проблем внутренних болезней. Он разрабатывал вопросы профессиональной патологии (5 лет состоял консультантом Института профзаболеваний им. Обуха), рентгенологии, переливания крови (15 лет был научным руководителем Института гематологии и переливания крови), а также пограничные вопросы терапии и хирургии, терапии и акушерства. Все это и нашло отражение в «Избранных трудах».

Книга разбита на 5 глав: I — Общие вопросы клиники внутренних болезней. II — Болезни органов пищеварения. III — Ревматизм, болезни органов кровообращения. IV — Болезни легких, крови и кровотоков органов, эндокринные заболевания. V — История медицины. В приложении дан список научных трудов М. П. Кончаловского.

Взгляды и мысли М. П. Кончаловского по общим вопросам клиники внутренних болезней имеют огромный интерес и значение для развития советской медицины, и на них мы и остановим наше внимание.

Совершенно справедливо М. П. Кончаловский подчеркивал, что терапия должна занимать первое место в ряду других клинических дисциплин.

Внутренние болезни составляют самую большую группу заболеваний, они чаще всего встречаются и играют большую роль и в частной, и в социальной жизни. Зна-