

УДК 616-006.6:591.139:575.41

© 1998 г. М.Г. БАРАМИЯ

**КАНЦЕРОГЕНЕЗ, СТАРЕНИЕ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ:
ПОТЕНЦИАЛ ТРАНСФОРМИРОВАННЫХ КЛЕТОК
И ТОРМОЖЕНИЕ СТАРЕНИЯ (ГИПОТЕЗА)**

Возможно, когда-нибудь станет очевидной одна из шуток природы, что рак, ответственный за столь огромное число смертей, столь прочно связан с жизнью.

Оберлинг

В основе атипического роста и эмбрионального развития лежит единый в принципе, но на разных этапах онтогенеза диаметрально противоположно реализующийся механизм. Допуская, что процесс возрождения, т.е. полного качественного и количественного восстановления тканей, органов и организма в целом, приводящий к торможению старения, протекает по типу зародышевого роста ткани, выдвигается предположение о возможности использования потенциала трансформированных клеток для торможения старения. Допускается также, что опухолевый рост возможен не по причине иммунодефицита или феномена "ускользания", а из-за положительной кооперации трансформированных клеток и системы иммунитета (иммунологическое усиление или реакция активной толерантности), обуславливающей закрепление программы атипического роста, блокаду редифференцировочного потенциала и опухолевую прогрессию. Следовательно, именно благодаря системе иммунитета единый механизм эмбрионального развития и возрождения на определенной стадии онтогенеза реализуется в диаметрально противоположном направлении в виде злокачественного роста. Рассматривается эволюционный смысл этого раздвоения. Постулируется следующее положение: в условиях работы механизмов воспроизведения функции иммунного надзора, призванные защищать постоянство внутренней среды организма через элиминацию чужеродного и стимуляцию своего, в случае, если это постоянство может стать неограниченно стабильным и самоподдерживающимся во времени (что означает торможение старения и сведение к минимуму вероятности смерти в каждый конкретный промежуток времени) и приходит в противоречие с интересами сохранения популяционных (видовых) гомеостатических констант, реализуются как защита популяционного (видового) гомеостаза в ущерб интересам отдельных особей путем ограничения сроков жизни через обеспечение программы регрессивной эволюции. Согласно предлагаемой гипотезе для предотвращения блокады редифференцировочного потенциала трансформированных клеток и неограниченного расширения их потенций, составляющих основу дезинтегрирующего роста, необходима индукция полной иммунологической толерантности к трансформированному фенотипу, что позволит направить процесс трансформации в русло интегрирующего роста, предотвратить феномен малигнизации, эффективно использовать ростовые и прочие адаптивные преимущества трансформированных клеток для реализации программы самообновления и, через торможение процесса старения, практически неограниченной продолжительности жизни.

ВВЕДЕНИЕ

• Среди свойств, объединяющих все живые организмы, особое место занимает старение, которое можно определить как прогрессивное возрастание вероятности смерти вследствие появления и накопления неблагоприятных изменений, отказа регуляторных механизмов [28]. Будучи составной частью процессов роста и развития, результатом суммирования возрастных нарушений, которые неизбежны в любом гомеостате и распространяются на все уровни организации живого, начиная с низших, старение заканчивается гибелью организма. Однако при условии сведения к минимуму или отсутствия этих нарушений за счет безотказного функционирования механизмов их устранения вероятность смерти на протяжении какого-либо промежутка времени не зависела бы от возраста.

СМЕРТЬ И БЕССМЕРТИЕ - ДИЛЕММА РАКА

Прежде чем приступить к раскрытию сути предлагаемой гипотезы, хотелось бы кратко сформулировать основную идею данной части сообщения. Как известно, для инволютивной фазы развития тканей и органов характерны гетерохронность, гетеротопность, гетерокинетицизм и гетерокатефтенность [40, 41]. Иными словами, инволютивные процессы начинаются в разное время в различных органах, неодинаково выражены в различных структурах одного и того же органа, развиваются с различной скоростью и разнонаправленно. Согласно предлагаемой гипотезе трансформация клеток есть маркер инволютивной фазы развития, подчиняется тем же закономерностям, наступает по мере необходимости в разное время в различных органах и тканях в противовес необратимым возрастным изменениям и при определенных обстоятельствах может способствовать полному количественному и качественному восстановлению тканей (органов).

Далее в тексте вместо понятия "злокачественный рост" ("канцерогенез") будет употребляться дефиниция "дезинтегрирующий рост" (ДР), которая более точно и полно отражает суть процесса.

По образному определению автора работ [114, 115], ДР - это мечта Фауста на клеточном уровне, иными словами - мечта о бессмертии. Однако в приложении к организмам, размножающимся бесполом путем - простым делением, это не мечта, а реальность - они потенциально бессмертны. И лишь вместе с приобретением царством животных пола и полового размножения появилась и цена за это приобретение - неминуемая естественная гибель [8]. Вместе с тем, сложная морфофункциональная интеграция клеток в многоклеточных организмах с их подчинением высшим регуляторным механизмам, которые призваны стабилизировать многоклеточность через подчинение интересов составных частей интересам целого, а также взаимосвязь полового размножения, многоклеточности, лимитированной продолжительности жизни и ДР (который характерен для всех представителей Eumetazoa [44] и, следовательно, имеет, как процесс, огромный филогенетический стаж), заставляют взглянуть на проблему шире. А именно: ДР есть нереализованная попытка организма в целом к самообновлению и неограниченному продлению своего существования через запуск программы возрождения. И то, что трансформация *in vivo* чревата ДР, который приводит к смерти опухоленосителя, вовсе не противоречит гипотезе. Здесь нет противоречия, точнее, противоречие это лишь кажущееся.

Из уравнения Гомпертца следует, что для особей нестареющей популяции потенциально возможно достичь сколь угодно большого возраста [42]. А как отмечалось [18], внутренних причин старения не имеют организмы, состоящие полностью из самообновляющихся частей. Последние математические обработки кривых дожития свидетельствуют в пользу отсутствия фиксированных границ жизни и малой, но реальной возможности дожить до любого возраста [16]. Представление о существовании абсолютного верхнего видового предела жизни человека - миф. Этого мнения

придерживаются многие отечественные и зарубежные исследователи [6, 29, 43, 65], отмечая, что бессмертие не является чем-то невозможным и для некоторых биологических систем оно или существует, или может быть воспроизведено.

С другой стороны, программа старения целого организма, совершенствуясь в процессе эволюции, выливалась в тенденцию сокращения сроков жизни, выгодную с эволюционной точки зрения, ибо повышенная размножаемость делает излишней и даже вредной большую длительность жизни, так как в последнем случае наступает невыгодное перенаселение видовой ареала [38]. Это положение согласуется и с одним из основных законов биологии, согласно которому ни одна популяция не способна к экспоненциальному росту в течение слишком длительного времени [24], и с фактом существования так называемой "цены репродукции" [7] и обосновывается в фундаментальном труде по данному вопросу [122].

Теоретически вероятны два механизма сохранения популяционного гомеостаза: неограниченная продолжительность жизни особей (что возможно при нелимитированном поддержании внутриорганизменных гомеостатических констант путем полного и постоянного самообновления и, тем самым, торможении старения) и самовоспроизведение. Так как последнее несомненно целесообразней, ибо, кроме всего прочего, является источником богатого материала для естественного отбора, а параллельное функционирование обоих механизмов невозможно (нецелесообразно), первый из них блокируется (а в случае разблокировки реализуется в диаметрально противоположном направлении), но не элиминируется. Почему?

Эффективное самообновление подразумевает полное, как количественное, так и качественное, восполнение утраченного. Под последним разумеется замещение составившихся или отмерших структур специфическими, полноценными, функционально активными структурами. Эффективность регенерационных процессов, в основе которых лежит тканевая индукция, с возрастом ослабевает. Углубление клеток в состоянии дифференцировки и вытекающее из этого повышение уровня специализации тканей ведет к сужению спектра их приспособительных потенций (к относительной адаптационной ригидности), падению скорости самообновления, увеличению числа мутаций, дальнейшему углублению клеток в состояние дифференцировки, появлению несамовоспроизводящихся единиц в самовоспроизводящихся системах [18], снижению устойчивости клеток и тканей к вредным факторам окружающей среды [44], грубым качественным изменениям в процессе репарации (регенерации). В итоге происходит замена отмерших структур неспецифическими, неполноценными структурами, как то: "регенерация" за счет соединительной ткани, замещение дефектов сосудистой стенки атеросклеротическими структурами и т.п. Становится невозможным метаболическое обеспечение гиперфункционирования оставшихся структур, возникает их функциональная недостаточность, достигает критического уровня абсолютный дефицит ткани (органа), потенцируются процессы эндогенной интоксикации, что делает организм еще более уязвимым для экзогенных факторов.

Следовательно, налицо гипорегенерационный синдром, лежащий в основе гипофункционирования тканей, органов и систем. Он является причиной всей эндогенной патологии, определяет восприимчивость организма к экзогенным факторам, ограничивает продолжительность жизни организма в целом и служит решающим внутренним звеном в цепи процессов, заканчивающихся старением и неизбежной гибелью организма.

Любые неблагоприятные изменения в клетках, тканях и органах, суммация которых ведет к ухудшению функционирования организма в целом и обуславливает в конце концов его гибель, можно считать крайним проявлением закона отклонения гомеостаза. Эти же процессы можно рассматривать как частное проявление закона сохранения видowego (популяционного) гомеостаза. Процессы же репарации (регенерации), происходящие в поврежденных тканях, составляют частный случай проявления закона отклонения гомеостаза, но вместе с тем призваны через восстановление функций обеспечить постоянство внутренней среды организма. С увеличением степе-

ни выраженности дефектов и дефицита росторепаративных процессов значительно больше должны быть и отклонения в сторону дедифференцировки и полипотентизации клеток, ибо для большей эффективности восстановительных процессов необходима большая свобода маневра, чем это может быть обеспечено в пределах состояния относительно жесткой специфической детерминации и определяемого ею уровня дифференцировки, характерной для дефинитивных тканей. Как известно [35, 36], в основе утраты регенерационной способности на всех уровнях организации (клеточной, тканевой, органной) лежит подавление способности к дедифференцировке и образованию эмбрионального типа клеток бластемы. Лишь эмбриональная индукция с характерным для нее полным воспроизведением формы и функции органа (ткани) может обеспечить программу полного обновления. И с этих позиций становится понятным утверждение, что способность к возрождению есть не что иное, как периодически обнаруживаемая способность к росту и, следовательно, возрождение должно совершаться по типу зародышевого роста тканей [34].

Таким образом, неограниченная продолжительность жизни за счет самообновления (возрождения) и половое воспроизведение обеспечиваются одним и тем же механизмом, и элиминация одного обозначала бы автоматическую элиминацию другого со всеми вытекающими последствиями.

Какое отношение имеет изложенное к ДР? Консервативность генов, с которыми обычно связывают процессы злокачественного превращения, была бы необъяснимой и противоречила бы теории естественного отбора, если бы с экспрессией этих же генов не были связаны фундаментальные, жизненно важные и общие для всех видов животных процессы. Таким фундаментальным процессом, объединяющим всех многоклеточных, размножающихся половым путем, является собственно онтогенез, т.е. воспроизведение, рост и развитие, включающий в себя гаметогенез, эмбриогенез и постэмбриональное развитие, с характерным для него процессом старения и смерти.

Итак, в процессе эволюции элиминация программы, обуславливающей появление трансформированных клеток, не произошла (не могла произойти), так как механизмы, на которых базируется эта программа, обеспечивают гаметогенез и эмбриогенез, т.е. процесс полового воспроизведения. Сказанное, возможно, имеет универсальный характер, ибо, как отмечал Дж. Гринштейн, механизмы, лежащие в основе злокачественного роста, являются общими для всех опухолей независимо от их этиологии, гистогенеза и видов животных, в которых они развиваются.

Среди многих прямых и косвенных доказательств вышеизложенного хотелось бы отметить последовательную эпидемиологическую особенность всех без исключения злокачественных опухолей - возникновение их в тканях, рост которых ухудшен, в хронически повреждающихся тканях [83]. Или, как уже отмечалось [46], "дерепрессия программы эмбриогенеза развивается там и тогда, где и когда генетическая программа данного органа и ткани необратимо нарушена, иными словами, "рак" можно рассматривать как компенсацию дефекта нормальной генетической программы клеток и тканей активизацией программы, свойственной периоду эмбриогенеза". С позиций дарвинизма именно опухолевая ткань содержит перспективный с точки зрения самообновления вид клеток, которые пережили неблагоприятные воздействия экзогенных и эндогенных факторов и наряду с устойчивостью к ним приобрели еще и ростовые преимущества.

Вывод первый. С эволюционной точки зрения по вполне понятным причинам целесообразно поддержание популяционного (видового) гомеостаза механизмами воспроизведения, а не допущением неограниченной продолжительности жизни особей. Коль скоро механизмы эти идентичны и не могут быть элиминированы, а совместная однонаправленная их реализация может привести к труднопредсказуемым результатам, механизм возрождения трансформируется в свою противоположность. Следовательно, как это ни парадоксально, в основе атипического роста и

практически неограниченной продолжительности жизни лежит единый в принципе, но на разных стадиях онтогенеза диаметрально противоположно реализующийся механизм.

Именно так может быть объяснена та парадоксальная ситуация, которая имеет место при ДР и известна как регрессивная эволюция [32, 33]. Смысл последней заключается в том, что изменения, выгодные для клетки, но невыгодные для организма, становятся предметом положительного отбора, что, как правило, запрещено стабилизирующим отбором. Подобное возможно лишь тогда, когда некоторые, иногда очень важные особенности организации теряют свое адаптивное значение, или, по-другому, когда адаптивное значение приобретают изменения, противоположные этим особенностям организации. Происходящее, действительно, очень напоминает процесс селективного закрепления адаптивных модификаций, имеющий существенное значение в эволюции видов. Несомненно, что изменения, снимающие запрет на неограниченное деление, адаптивны для клеток. Но дело не только в этом. Положительный отбор по регрессивным признакам (в биологическом смысле), приводящий к опухолевой прогрессии, блокирует реализацию программы развития по пути возрождения и неограниченной продолжительности жизни в пользу процесса полового воспроизведения, предотвращая нецелесообразный взрыв численности популяции (вида). Здесь опять налицо, но только уже на более общем уровне, закон подчинения интересов составных частей интересам целого.

Общебиологический закон невозможности неограниченного роста по экспоненте реализуется как на уровне популяции животных, так и на уровне популяции клеток, что в случае рака выражается гибелью опухоленосителей от опухолевой прогрессии. Однако злокачественность - проявление естественных свойств в других для клетки условиях и, при непредвзятом анализе всех pro et contra, это положение абсолютно точно отражает суть процесса. Если учесть, что у опухолевой клетки нет признаков, не встречающихся в нормальной клетке на различных этапах онтогенеза, клетки, дающие начало опухоли, строго говоря, нельзя назвать ненормальными, и временный возврат к программе их жизнедеятельности не фатален для организма. Катастрофа начинается тогда, когда генетическая программа эмбриогенеза, обеспечивающая процесс трансформации клеток, вместо того, чтобы подвергнуться репрессии после реализации своей позитивной функции, продолжает работать и разворачиваться как бы в обратном направлении под влиянием закрепляющих факторов, дарует трансформированным клеткам преимущества над зрелыми клетками дефинитивных тканей и приводит к опухолевой прогрессии, выражающейся в дезинтегрирующем росте, и, в конце концов, к смерти от рака.

Любой острый или хронический сублетальный дефицит ткани, возникший по причине воздействия как эндогенных, так и экзогенных (а чаще и тех, и других) факторов в условиях недостаточности росторепаративных процессов, есть предпредрак. За ним следует процесс запуска эмбриональной программы развития, т.е. предрак. И лишь затем в случае закрепления этих изменений - клинический феномен ДР. С этих позиций не существует специфических канцерогенных факторов. В роли таковых могут выступать любые химические, физические и биологические факторы, вызывающие абсолютный сублетальный дефицит ткани. Все они имеют различные свойства, влияют на различные структуры, вызывают различные изменения, а результат бывает один - ДР. Следовательно, в их действии следует искать нечто общее. Это общее свойство - способность повреждать клетки и ткани, вызывать их дефицит. Не принципиально, как и какие именно структуры повреждены. Главное - возникновение дефицита ткани, ее гипофункционирование, что в условиях неадекватности росторепаративных процессов чревато событиями, о которых идет речь. Важно отметить, что именно наличие или отсутствие дефицита росторепаративного потенциала определяет наличие или отсутствие специфической чувствительности к повреждающему воздействию данной ткани вообще и в данное время в частности. Под специфической чувствительностью здесь подразумевается способность реагировать

на повреждающее воздействие запуском резервного потенциала - механизма возрождения. Существование обратно пропорциональной зависимости между регенерационной способностью и частотой возникновения опухолей [44] и известный факт ускорения роста гомологичной опухоли при резекции части нормального органа [33] свидетельствуют в пользу изложенного.

Неканцерогенный в обычных условиях 2-метил-4-диметиламиноазобензол становится таковым при удалении большей части печени [48]. Вместе с тем интенсивное клеточное деление при регенерации есть фактор, предохраняющий от малигнизации, а низкая интенсивность пролиферации в тех же условиях — фактор риска развития рака. Хотя первичный эффект воздействия так называемых химических канцерогенов полностью воспроизводит изменения, характерные для гепатоканцерогенеза, они через определенное время подвергаются обратному развитию, и для возникновения опухоли требуется время и дополнительное воздействие провоцирующих факторов [32]. На 4-е сутки после парциальной гепатэктомии в регенерирующей печени обнаруживаются гетероорганные антигены почечной природы, идентичные с таковыми из гепатоцеллюлярных опухолей и клеток печени крыс, однократно получивших гепатоканцероген [26]. Частота активации онкогена *ras*, определяемая по транскрипции, в несколько раз выше его трансформирующей способности [47]. Эти и другие факты также согласуются с предлагаемой гипотезой и могут служить доказательствами нескольких вытекающих из нее следствий:

1. Существенными для запуска процессов, необратимое закрепление которых и есть ДР, являются не специфические характеристики воздействующего агента (определенная структура, способность повреждать строго определенные участки мишени, индуцировать те, а не иные повреждения и прочее), а нерепарируемость вызванных повреждений и возникающий хронический дефицит ткани, не устранимый механизмами классической регенерации. Совсем не обязательно мишенью воздействия агента должен быть так называемый онкоген, а непосредственным результатом этого воздействия — его активация.

2. Для возникновения изменений, могущих привести к ДР, как правило, необходимо длительное воздействие повреждающего агента. Однако если в качестве мишени служит ткань с более низким исходным ростовым потенциалом, кратность и продолжительность такого воздействия может быть минимальной.

3. Поскольку росторепаративный потенциал любой ткани до ее вступления в фазу инволюции характеризуется чередованием подъемов и спадов, один и тот же агент, обычно специфически индуцирующий трансформацию, будет способен на это в фазу спада и не способен (или способен при значительно более интенсивном режиме воздействия) в фазу подъема.

4. Не важно, что и как приводит к нерепарируемому повреждению и невозможности восстановления дефицита ткани (под влиянием даже чисто механического фактора или вследствие суммации процессов терминальной дифференцировки и утраты ростовых потенциалов без всякого дополнительного воздействия). Важен факт наличия таких изменений.

5. Трансформацию могут индуцировать даже факторы, канцерогенность которых не установлена.

6. ДР не есть изменения, вызванные так называемыми канцерогенами. ДР - необратимое закрепление адаптивных процессов, происходящих для устранения этих изменений.

Канцерогены объединены одним общим свойством - повреждать ткани. Еще в 30-х годах нашего столетия Хэддоу постулировал, что токсический эффект канцерогенов нельзя рассматривать как побочный. Напротив, это подлинно движущая сила канцерогенеза. Четыреххлористый углерод вызывает некроз дефинитивных тканей печени. Клетки же печени, отреагировавшие трансформацией на введение этого агента, устойчивы к его некротизирующему воздействию. Та же ситуация с фибробластами и бензпиреном, легочной тканью и диметилнитрозамином. Налицо

однозначно адаптивная реакция, причем не только для клеток, но в принципе и для тканей, органов и организма в целом. Это тем более важно, что любые попытки оградить живые организмы от всех потенциальных повреждающих факторов заранее обречены на провал.

Учитывая изложенное и памятуя о том, что станет ли клетка "раковой" или, приобретя ряд селективных преимуществ, останется "послушным" членом организма, который в свою очередь приобретет от этого ценные адаптивные свойства, зависит только от условий ее (клетки) дальнейшего развития [118] и что, следовательно, неконтролируемый рост, считающийся характерной чертой раковых клеток, вовсе не следует относить к неконтролируемым процессам в принципе, следует со всей определенностью настаивать: ни одно свойство, полагаемое маркером опухолевого роста, за исключением блокированной редифференцировки, таковым не является. Все эти свойства суть маркеры адаптивного росторепаративного процесса и в той или иной степени характеризуют различные этапы нормального онтогенеза. Иными словами - огромное разнообразие свойств опухолей лежит в пределах "репертуара" нормального генома, и отличия опухолевых клеток сравнимы с изменениями, возникающими в онтогенезе в процессе клеточной дифференцировки [76]. Это касается и дисдифференцировки, так как белок, синтезируемый негомологичным органом, образуется и в эмбриональном периоде развития гомологичного органа, а экспрессия ряда "онкогенов" при ДР приравнивается к картине, характерной для эмбрионеза гомологичного органа [64, 125]. Не нужно бороться с этими свойствами. Ведь никому не придет в голову отказываться от препаратов, скажем, дигиталиса лишь на том основании, что их передозировка чревата смертью. Нужно бороться против избыточного и бесконтрольного проявления свойств и использовать их положительные стороны.

Говоря о том, что блокированная редифференцировка есть основа малигнизации, Ю.М. Оленов отмечал [33]: "Эта схема близка к одному из вариантов гипотезы блокированной оттогении [95]. Однако Поттер не анализирует вопрос о том, почему дедифференцировка при регенерации и во многих других случаях не становится преамбулой канцерогенеза". Предлагаемая гипотеза дает ответ и на этот вопрос.

В недавно опубликованной работе [126], которая поддерживает представление о раке как об адаптивной системе в ответ на утрату какой-то субстанции, отмечается, что "до обнаружения недостающей субстанции лечение должно быть направлено на защиту опухоли и облегчение ее вторичных проявлений". О "защите опухоли" будет сказано ниже. Искать же какую-то универсальную субстанцию, которой, по-видимому, нет, не стоит. "Недостающая субстанция" в каждом конкретном случае будет разной, в зависимости от того, какой ткани "недостает" и какая функция от этого страдает. Предлагаемый же далее путь позволит восстановить недостающую ткань и ликвидировать дефицит "субстанции" (функции), этой нехваткой обусловленный.

Итак, биологический смысл запуска программы эмбрионального развития - в противодействии гибели клеток, тканей, органов и организма в целом. Однако, если представить себе идеальные условия, при которых будут отсутствовать повреждения этих структур, ситуация в принципе не изменится. Дело в том, что рано или поздно большая часть клеток ткани достигнет состояния терминальной дифференцировки, за которой — смерть или новый запуск механизма противодействия ей. Из этого следует, что механизм трансформации (эмбрионального развития) может быть запущен и без воздействия "канцерогенных" факторов. Последние лишь ускоряют процесс достижения того критического уровня дефицита тканей и органов, который и без их участия чреват запуском механизма эмбрионального развития (возрождения). Именно на необходимость такой постановки вопроса указывал Зюсс [20], говоря, что "вопрос может быть решен в том случае, если мы примем, что все канцерогенные стимулы лишь способствуют запуску процессов, которые клетки могут выполнять без них... Злокачественная трансформация - результат активной адаптации клеток в ответ на регуляторный беспорядок". Эта точка зрения поддерживается и другими исследо-

вателями [106, 126]. Вероятно, спонтанная трансформация *in vitro* при длительной культивации вызвана самопроизвольным включением программы трансформации при достижении культурой критического уровня терминальной дифференцировки. Однако последовательность: пред-предрак - предрак - рак может иметь место и в тканях, не вступивших в инволютивную фазу развития, в случае, когда ростовые процессы по ряду причин не обеспечивают адекватное функционирование тканей и органов из-за предъявления им сверхнагрузок. Такая ситуация возможна на этапе раннего постнатального развития, который характеризуется резкой сменой среды обитания, лавинообразным нарастанием антигенных стимулов, нагрузок на выделительную систему и ЦНС, а также в период полового созревания, т.е. в условиях относительного дефицита ткани. Как известно, врожденные (прогерия, синдром Вернера) и приобретенные патологии, сопровождающиеся дефицитом ростовых процессов, гипофункционированием тканей и органов, коррелируют со злокачественным ростом. Эти состояния, как правило, связаны с экспрессией генов, супрессирующих рост. К этим генам относятся так называемые антионкогены, гены старения и терминальной дифференцировки, гены контактного ингибирования. Их гиперфункционирование, а также гипофункционирование генов регенерации приводят к активизации ростовых генов, в том числе и так называемых онкогенов (термин явно неудачный), которые тормозят процесс старения, выступая в роли генов антистарения (или, если угодно, омоложения).

Клетки раковой опухоли — не раковые, а нормальные клетки, лишенные возможности вхождения в формообразовательное русло. Именно этим лишением и определяется дезинтегрирующий характер их роста, а вовсе не экспрессией так называемых онкогенов, которая сама по себе не лишает клетки нормальных морфогенетических потенций, а является маркером более ранних онтогенетических стадий развития. ДР - это: развертывание программы развития как бы в обратном направлении, а не появление и размножение раковых клеток (которых, как таковых, в принципе не существует), процесс "движения назад" из-за невозможности "движения вперед", неограниченность расширения потенций, нарушающая один из основных принципов нормального функционирования многоклеточных организмов - ограничение потенций составных частей в интересах целого.

Воздействия, приводящие к ДР, реализуются через блокаду редиференцировочного потенциала трансформированных клеток. Это подтверждается тем, что дифференцировочные процессы приводят к супрессии туморогенности, что может произойти и без квантитативных изменений транскриптов ряда онкогенов, таких как *c-Ha-ras*, *c-Ki-ras*, *c-myc*, *c-fos* [105], и утраты пролиферативного потенциала [55], а в ряде случаев и под воздействием продуктов самих онкогенов [73, 103]. Реверсия к норме может сопровождаться потерей клетками определенных хромосом [51], превращением диплоидно-тетраплоидной популяции в диплоидную [127], а также происходить при сохранении полиплоидного модального класса [60]. Анеуплоидия не является препятствием к утрате клеткой злокачественности [53]. Онкогены *c-myc* из лимфомы Беркитта и нормальных клеток нередко одинаковы и не несут в себе мутаций [109]. Если еще и учесть, что опухолевая клетка не потеряла своих потенциальных возможностей к редиференцировке, может вернуться к нормальному состоянию и дать начало целостному организму, т.е. генетическая программа при опухолевом росте не страдает [81], что среди описанных к настоящему времени в научной литературе случаев регрессии опухолей человека встречаются опухоли практически всех тканей и органов, в том числе первично-множественные и метастазирующие [56, ПО, 121], можно выдвинуть следующие предположения:

- 1) именно факторы, обуславливающие блокаду редиференцировочного потенциала, реализуют положительный отбор, обеспечивающий опухолевую прогрессию;
- 2) предотвращение блокады редиференцировки может позволить клеткам не выбиваться из нормального тканеобразующего русла и избежать ДР при одновременной высокой эффективности процесса самообновления.

ИММУННЫЙ НАДЗОР И ДР

В экспериментальной онкологии известны многие фундаментальные исследования по супрессии туморогенности: трансплантация ядра из клеток карциномы почки лягушки в денуклеированное яйцо с последующим вынашиванием беременностью и развитием нормального фенотипа [78]; введение клеток эмбриональной карциномы в бластоцисту с их распределением в трофоэктодерме и эндодерме и дифференцировкой в соответствии с локализацией [87-93]. Работы того же автора с неэмбриональными опухолями опровергли существующее мнение об исключительности эмбриональных опухолей в отношении к нормализации. Работы с введением клеток саркомы Иосида крысам с односторонней беременностью в свободный рог с последующим приобретением ими нормального дефинитивного фенотипа показали, что опухолевые свойства утрачиваются не только благодаря непосредственному контакту эмбриональных клеток с опухолевыми, но и при определенных условиях пролиферации последних [118]. Нормализация опухолевых клеток наблюдается также во время их культивации в передней камере глаза (ПКГ) [11,45]. Непредвзятое рассмотрение этих работ позволяет сделать вывод: нормализация опухолевых клеток происходит при их попадании в иммунологически привилегированные зоны, т.е. в условиях изоляции от системы иммунного надзора. Как отмечают авторы [11, 45], в этой ситуации опухолевые клетки теряют свое характерное качество - высокую изменчивость и приобретают способность проявлять нормальные морфогенетические свойства исходных тканей. В то же время эксплантаты эмбриональной ткани всегда дают начало злокачественному росту. Многие сообщения свидетельствуют о том, что начиная с ранних и вплоть до поздних стадий опухолевого роста не существует никакого иммунодефицита [37]. Так, иммунологический статус у больных хондросаркомой в ранних стадиях принципиально не отличается от такового у здоровых [25]. У 16 нелеченных больных с карциномами наблюдали повышение абсолютного числа лимфоцитов и лейкоцитов в крови, увеличение процента и абсолютного числа В-лимфоцитов, субоптимальный ответ на ФГА в смешанной культуре, нормальную естественно-киллерную и антителозависимую цитотоксическую активность [59]. Показано, что до поздних стадий развития опухоли показатели клеточного иммунитета не нарушены [80] и только в поздних стадиях повышена активность Т-супрессоров по сравнению с Т-хелперами [74]. При химическом гепатоканцерогенезе активность Т-супрессоров падает в течение 8 мес [94], что напоминает ситуацию при регенерации тканей [2]. Лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, демонстрируют повышенную НК-активность по сравнению с периферическими лимфоидными клетками [117]. На 1-3-и сутки после перевивки экспериментальным животным карциномы легких Льюис повышается функциональная активность гипоталамических вегетативных центров, поддерживаемых активацией дофаминэргических механизмов при отсутствии реакции серотонинэргических механизмов, т.е. создаются условия, приводящие к стимуляции иммунокомпетентных клеток [14]. При росте трансплантируемой солидной 22а гепатомы активность Т-супрессоров падает с 1-х по 5-е сутки, в то время как ТК-активность Т-лимфоцитов повышается с максимумом на 5-е сутки [94]. У больных меланомой с хорошим клиническим результатом реактивность в кожной пробе ГЗТ повышена, но это повышение не коррелирует с благоприятным исходом [61]. Создается впечатление, что снижение Т-супрессорной активности является одним из необходимых условий формирования и роста опухолей в начальных стадиях процесса, а повышение активности системы иммунитета - необходимым условием рецидива. В процессе малигнизации (рак толстой кишки) интенсивность клеточных реакций местной соединительной ткани и регионарных лимфоузлов значительно нарастает и в момент возникновения начального рака достигает максимума [15]. Исследования аллогенной системы мышей С57В1/6 показали, что у них рост опухоли наблюдается лишь в течение первой недели с последующим обратным развитием; при введении за 3 дня до перевивки опухоли циклофосфана в дозе 300 мг/кг развившийся иммунодефицит выражение, вплоть до полного отсутствия, снижал рост опухоли.

Рост мог быть восстановлен введением $5 \cdot 10^6$ клеток от опухоленосителей, если использовались властные клетки селезенки и лимфоузлов [17]. Иммуносупрессия, вызванная FK 506, ингибирует образование опухоли антралином [123]. Регрессия опухоли совпадает с иммунодепрессивным эффектом цитостатиков, а усиление ее роста и метастазирование - с восстановлением или усилением иммуногенеза [10]. У крыс Спрейг-Доули на ранних стадиях развития карциномы Уокер 256 в сыворотке обнаруживается фактор, усиливающий лимфопротрофирующий ответ клеток селезенки интактных животных на ФГА. Лишь на поздних стадиях появляется фактор, угнетающий эту реакцию [119]. У 90% больных со спонтанным дефектом иммунной защиты опухоли не развиваются [107]. У больных с локализованными формами классической саркомы Капоши практически нет нарушений функционирования иммунной системы [77]. По мнению Беклемишева [4], к результатам иммунологических тестов вообще нужно подходить с осторожностью, так как понижение уровня Т-лимфоцитов в крови может свидетельствовать о их переходе в патологический очаг, что можно расценить как мобилизацию Т-системы, а не как симптом иммунодефицита. Иммунная система опухоленосителя достаточно сохранена [5] и, как свидетельствуют специфические иммуноморфологические исследования, активно реагирует на опухоль, но функционально направлена главным образом на защиту неопластических клеток, а не организма-хозяина. Не вызывает сомнения и утверждение С.П. Гордиенко, что "рациональная иммунотерапия злокачественных опухолей, основанная на прямолинейном понимании необходимости стимуляции системы иммунитета, принципиально малоперспективна, ибо невозможно ускорить достижение цели, подхлестывая лошадь, бегущую по неправильной дороге" [10].

Эти и другие данные [21, 96-100] позволяют предположить, что опухоль развивается не по причине иммунодефицита или феномена "ускользания", а, наоборот, по причине активного ответа системы иммунитета на трансформированный фенотип и столь же активного использования клетками этого ответа в свою пользу. Активный иммунный ответ развивается в данном случае не по канонам классической иммунологии, а по типу реакции активной толерантности [116], как при регенерации и беременности, когда иммунный ответ на аутоантигены приводит не к элиминации клеток-мишеней, а к потенцированию ростовых процессов. То есть реализуется морфогенетический потенциал системы иммунитета [3]. В случае беременности непосредственного контакта мишень - эффектор не происходит и клетки эмбриона углубляются в дифференцировку, с ограничением потенций составных частей в интересах целого (интегрирующий рост). В случае регенерации налицо опять интегрирующий рост, так как клетки функционируют в пределах программы относительно жесткой специфической детерминации и определяемого ею уровня дифференцировки по тому же принципу подчинения интересов каждого интересам целого, а реакция активной толерантности обеспечивает стабильность именно этой программы. В случае запуска эмбриональной программы развития при условии непосредственного взаимодействия мишень - эффектор реакция активной толерантности поддерживает и углубляет процесс автономизации, что приводит к постепенному расширению потенций каждого в ущерб интересам целого (деинтегрирующий рост, или опухолевая прогрессия).

Следует отметить, что в медицине известны случаи, когда болезнь возникает благодаря включению иммунологических механизмов "защиты". Например: вирус краснухи и кори может персистировать в клетках мозга, не приводя к гибели вирусноносителя, но как только начинается синтез специфических антител с последующей их фиксацией на вирусосодержащих клетках и запуск механизма их отторжения; возникает картина подострого склерозирующего панэнцефалита и вирусноноситель гибнет.

В связи с этим считаю возможным привести ниже высказывание, которое, на мой взгляд, имеет непосредственное отношение не только к инфекционной патологии, но и к рассматриваемому вопросу: "... включение генетических возможностей других

организмов гораздо более ускоряет и облегчает эволюцию, чем медленное накопление подходящих мутаций в организме хозяина. Краткосрочные неудобства, испытываемые при внедрении чужеродных инфекционных организмов, полностью окупаются долгосрочными преимуществами. Иммунологи, возможно, оттого неверно поняли значение этого явления, что, за немногими исключениями, они изучают ответ на несамовоспроизводящиеся антигены *in vitro*. Биологическое же значение этих причудливых артефактов, возможно, столь же похоже на естественные процессы, как сюрреалистическая живопись. Предположение, что организм хозяина посредством аккомодационного иммунного ответа способен подчинить внедрившийся чужеродный организм и, возможно, со временем выгодно воспользоваться его преимуществами, даже не рассматривается" [13].

Здесь хотелось бы сказать несколько слов о роли вирусов в ДР. Как известно [82], частота заболеваемости раком на порядок ниже частоты вирусных инфекций. Роль вирусов в ДР может быть двойкой: активация вирусных онкогенов как один из возможных путей запуска программы возрождения и/или снятие иммунологической толерантности на антигены, ассоциированные с трансформированным фенотипом, перекрестно реагирующими вирусными антигенами. В этом смысле вполне можно говорить, с учетом имеющихся данных [19], и о ДР, связанном с бактериальной инфекцией. Любая бактериальная или вирусная инфекция, при условии атрофии пораженных тканей и возникновения некомпенсируемого дефицита, может способствовать запуску эмбриональной программы развития. В письме редактору "Ланцет" Р. Оливер и Дж. Оливер [86] убедительно аргументируют правомерность именно такого подхода. Большее значение вирусам в ДР вряд ли стоит придавать. Рождение нормальной особи из эмбриона, инфицированного ДНК онковируса, который интегрируется в ДНК эмбриона [68], доказывает справедливость именно такого подхода.

Таким образом, иммунный надзор может реализоваться в двух, как минимум, направлениях: защита постоянства внутренней среды организма через элиминацию чужеродного и стимуляцию своего и (если это постоянство может стать неограниченно стабильным во времени и, тем самым, приходит в противоречие с интересами сохранения популяционных гомеостатических констант) защита популяционного гомеостаза в ущерб интересам отдельных особей путем ограничения сроков жизни через обеспечение программы регрессивной эволюции (опухолевой прогрессии).

Поскольку любые антигены, на какой бы стадии онтогенеза они не экспрессировались, являются аутоантигенами, иммунный ответ на них можно расценить как аутоиммунную реакцию. Следовательно, ДР, с определенными оговорками, можно классифицировать как аутоиммунную патологию. Но в отличие от классических аутоиммунных заболеваний при ДР к патологии ведет не повреждающее, а стимулирующее воздействие.

Теоретически иммунный ответ на аутоантигены может произойти по нескольким причинам:

1. Утрата абсолютной (истинной) иммунологической толерантности (АИТ) из-за отсутствия этих аутоантигенов в дефинитивных тканях: сыворотка, полученная иммунизацией кроликов эмбриональной тканью крысы, взаимодействует с антигенами злокачественных опухолей, но не нормальных тканей [111].
2. Снятие АИТ, развившейся во время эмбриогенеза, перекрестно-реагирующими антигенами вирусов и микроорганизмов [1].
3. Снятие АИТ в результате ослабления Т-супрессорного звена и опосредованного им состояния толерантности [39].
4. Снятие АИТ как следствие значительного дефицита ткани.
5. Повышение количества собственных детерминант, которые в обычных условиях генерируются ниже порогового уровня [72].

Из сказанного следует, что основная проблема предотвращения ДР и использова-

ния потенциала трансформированных клеток для торможения старения заключается не только и, может быть, даже не столько в индукции АИТ на трансформированный фенотип, сколько в постоянном поддержании этого состояния.

Данные о протекании ДР с чередованием супрессии и контрсупрессии иммунного ответа также укладываются в предлагаемую схему. Иммунный ответ - это комплекс, пожалуй, самых лабильных реакций организма, и опухолевые клетки должны активно их модулировать для поддержания оптимального уровня [27]. Снижение иммунного ответа ниже оптимума или полная ареактивность до поздних стадий опухолевой прогрессии ограничивает процессы автономизации, а превышение оптимума грозит перерасти в классическую аутоиммунную реакцию. Это и предотвращается появлением депрессорных лимфоцитов в опухоли у больных с высокой иммунной реакцией и стимулирующих - у больных со слабым иммунным ответом [9]. Лишь на поздних стадиях прогрессии отпадает необходимость в подобном поддерживающем стимуле и чередование супрессия - контрсупрессия сменяется стойкой депрессией иммунного ответа.

Что же будет происходить при воздействии на организм опухоленосителя иммуностимуляторов и иммунодепрессантов? Можно предположить, что результат будет зависеть от фазы ДР: если действие иммунодепрессанта совпадает с периодом, когда для опухолевой прогрессии необходимо снижение уровня иммунного ответа (фаза супрессии), то результатом будет потенцирование опухолевого роста, если воздействие совпадает с фазой контрсупрессии - произойдет торможение роста опухоли. Обратная картина будет при воздействии иммуностимуляторов. Однако ни иммунодепрессия, ни иммуностимуляция не приведут к элиминации всех опухолевых клеток и, конечно, не устранят причин, вызывающих запуск эмбриональной программы развития. Как сообщалось [12], даже макрофаги, характеризующиеся наибольшим уровнем противоопухолевой активности, не способны к элиминации *in vitro* всех опухолевых клеток при соотношении числа клеток-эффекторов и клеток-мишеней 500 : 1, что заведомо во много раз превышает соотношение, достижимое *in vivo*. Можно также допустить, что воздействие иммунодепрессанта в фазу контрсупрессии или иммуностимулятора в фазу супрессии в лучшем случае "выведет из игры" часть клеток. Это, может, и обеспечит уменьшение размера опухоли и временно приостановит ее рост, но данный этап снова сменится на опухолевую прогрессию.

Показано [30, 31], что внутрикожное введение животным сингенных опухолевых клеток в количестве $2 \cdot 10^4$ может индуцировать противоопухолевую резистентность. С повышением кратности введения полученный эффект усиливался - при повторном введении опухолевых клеток в количестве $2 \cdot 10^6$ значительно удлинялся латентный период, вплоть до полного отсутствия опухолевого роста, в то время как у интактных животных отмечалось развитие опухоли. Такая же процедура иммунизации животных - опухоленосителей значительно увеличивает сроки жизни. Если учесть, что минимальное количество опухолевых клеток, способное индуцировать активный иммунный ответ, составляет 10^5 , то введение $2 \cdot 10^4$ клеток с интервалом в 1 неделю очень напоминает индукцию низкочастотной толерантности, и, следовательно, полученный авторами результат вполне согласуется с предлагаемой нами гипотезой.

Теперь попытаемся выстроить возможную общую картину.

1. Вследствие многих причин - истощение пролиферативного потенциала, эндогенные и экзогенные воздействия - на каком-то этапе развития возникает не восстанавливаемый механизмами репарации и регенерации до оптимального уровня и поэтому становящийся критическим дефицит ткани, что определяет гиподисфункционирование не только данной ткани и органа, но и многих других органов и систем многоклеточного организма. Возникает значительное отклонение гомеостаза со знаком "минус" (ОГ~).

2. Создавшаяся ситуация, и это представляется вполне логичным, подразумевает включение резервного механизма, который здесь именуем механизмом возрождения и который призван восстановить нарушенный гомеостаз. Однако, чем выраженнее

ОГ⁻, тем значительнее должно быть отклонение в другую сторону ОГ⁺, для того чтобы привести систему к оптимальному состоянию равновесия. По этой причине ОГ⁴ⁿ все больше приобретает характер зародышевого роста ткани.

3. На начальных этапах единичные трансформированные клетки не распознаются системой иммунного надзора. Далее малые дозы антигена (АГ) вызывают образование IgE, а комплекс тучные клетки + IgE, контактируя с АГ, приводит к тромбообразованию. Тромб до определенного этапа экранирует трансформированные клетки от действия иммунной системы [22]. Но это еще не ДР. Наоборот, клетки как бы размножаются в забарьерной системе. Если бы процесс протекал так и далее, то судьба этих клеток сложилась бы, как судьба полипотентных эмбриональных клеток, размножающихся в забарьерной области, обеспечиваемой плацентой, или судьба клеток опухолей, помещенных в иммунологически привилегированную область (ПКГ, например), - механизмы ауторегуляции вернули бы их в исходное состояние клеток дефинитивных тканей с утратой дезинтегрирующего потенциала.

4. Однако, если для возмещения дефицита ткани требуется большая клеточная масса, то на определенном этапе нарастание АГ-стимула активирует макрофаги, обладающие фибринолитической активностью, которые осуществляют лизис тромба и трансформированные клетки становятся доступными для эффекторов системы иммунитета.

5. Активный иммунный ответ на трансформированные клетки приводит к блокаде редифференцировочного потенциала, что придает ростовым процессам характер ДР со всеми вытекающими последствиями.

Вывод второй. Для предотвращения блокады редифференцировочного потенциала трансформированных клеток и неограниченного расширения их потенций, что составляет основу ДР, необходима выработка полной иммунологической неответственности (толерантности) на трансформированный фенотип. Это позволит направить процесс трансформации в русло интегрирующего роста и эффективно использовать потенциал трансформированных клеток для реализации программы самообновления и торможения процесса старения.

ПОДАВЛЕНИЕ РОСТОВОГО ПОТЕНЦИАЛА И ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

О бесперспективности борьбы с раком подавлением ростового потенциала говорилось давно [87], но до сих пор все главные направления "лечения" рака основываются именно на подавлении.

Для нормального функционирования целостного организма и отдельных органов любое более или менее серьезное повреждение (на любых уровнях организации) должно быть устранено либо носители этих повреждений должны элиминироваться. При удовлетворительном функционировании оставшихся структур апоптоз - оптимальный вариант избавления от балласта. Однако при значительных дефицитах, обусловленных повреждениями ткани и дефицитом росторепаративных процессов, апоптоз - недопустимая роскошь, усугубляющая негативные последствия и без того нарушенного равновесия в системе гомеостаза. Именно на данном этапе и активизируются процессы защиты от апоптоза. Физиологическая роль так называемых протоонкогенов как раз и заключается в активизации этих защитных процессов [57, 58, 63, 75, 85]. Конечно, экспрессия генов-супрессоров трансформации может привести к регрессии опухоли: либо через блокирование ростовых процессов, либо через самоубийство - апоптоз [108, 120]. Однако такой путь не только не устраняет, но и увеличивает дефицит клеток (тканей, органов). В результате снова произойдет запуск механизмов возрождения, которые снова будут реализовываться в виде ДР. Это борьба не с раком, а с механизмами самовозрождения, путь, который лишь отсрочит гибель от рака и повысит вероятность смерти от какой-либо другой патологии. Все сказанное относится и к обманчивой надежде избавления от рака с

помощью подавления активности теломеразы, роль которой в ДР широко обсуждается. В работе "Обратная транскрипция, конец хромосомы и конец жизни" [52] автор отмечает, что теломераза синтезирует копии повторов, которые затем способны присоединиться к концу хромосом независимым от матрицы способом. Это предохраняет от возникновения в процессе репликации теломер мутаций, которые чреваты морфологическими аномалиями и преждевременным старением клеток. По данным других авторов [84], характерным свойством, неразрывно связанным с экспрессией теломеразы, является потенциал самообновления. Кроме того, теломеразная активность **зарегистрирована в нормальных регенерирующих эпителиальных клетках человека [124]** и отсутствует в соматических клетках нерегенерирующих тканей [50]. Возникает вопрос: что даст подавление теломеразы и чем это лучше терапии цитостатиками, при применении которых, несмотря на выраженный цитостатический эффект и уменьшение объема опухоли, продолжительность жизни больных не увеличивается [16].

УПРАВЛЯЕМЫЙ РОСТ - ВОЗМОЖНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Идея применения противоопухолевых вакцин не отличается особой новизной. Работы в этом направлении активно ведутся, о чем можно судить по публикациям в научной прессе. Однако скептическое отношение Прен [101], которое он в очередной раз высказал в отношении противоопухолевых вакцин, представляется достаточно обоснованным. С позиций предлагаемой гипотезы попытки создания противоопухолевого иммунитета в классическом смысле, так же как и иммуностимуляция в целях лечения опухолей, также представляются, мягко говоря, мало перспективными.

Что касается создания иммунологической толерантности для предотвращения ДР, то и здесь пока можно говорить лишь о возможных направлениях. При этом возникают два принципиальных вопроса:

1. Что есть, собственно говоря, трансформированный фенотип или, по-другому, индукция АИТ к каким антигенам может предотвратить ДР?
2. Какие методы индукции и поддержания АИТ наиболее соответствуют поставленной задаче?

Если принять, что ДР есть аутозакрепление и неограниченное функционирование программы эмбрионального развития с ее развертыванием как бы в обратном направлении, то поиски нужно вести среди эмбриональных стадиоспецифических (дифференцировочных) антигенов. Можно также предположить, что чем плюрипотентнее будет эмбриональная ткань, тем более она подойдет в качестве источника толерогенной вакцины. Если считать активную функцию гаплотипа реальной, а это означает, что в гаплоидном геноме проявляются все антигены, включая присущие диплоидным предшественникам гамет (до мейоза), можно пойти еще дальше и допустить реальность использования гамет в качестве толерогенного сырья. В пользу такого допущения имеется несколько сообщений. Иммунизация самок мышей ксеногенными (человеческими) и сингенными сперматозоидами вызывает ускорение роста предварительно привитой тератокарциномы [113]. Вместе с тем, при многократном спаривании мышей BALB/C с мышами СЗН у многорожавших самок возникает резистентность к росту плазмцитомы отцовского генотипа. С другой стороны, иммунизация самцов мышей как ксеногенными (человеческими), так и сингенными сперматозоидами значительно задерживает развитие привитой тератокарциномы вплоть до отсутствия опухоли у 20% животных. Если сопоставить эти данные с данными [66, 67], согласно которым лимфоциты селезенки самцов мышей, иммунизированных сингенными сперматозоидами, развивают сниженную цитотоксическую и ЕК-активность, слабую пролиферативную активность в СКЛ, а лимфоциты этих мышей подавляют реакции клеточного иммунитета при добавлении их к интактным сингенным лимфоцитам, то полученные результаты можно интерпретиро-

вать в полном согласии с предлагаемой гипотезой. Эти данные особенно интересны, если учесть, что в сперматозоидах и ооцитах мышей активно экспрессируются онкогены *raf*, *fos*, *ras*, *abl*, *mos*, *int* [102]. В доступной литературе нами не обнаружено данных о подобных исследованиях с использованием яйцеклеток. Можно лишь предположить, что иммунизация самок сингенными, а возможно, и ксеногенными ооцитами может привести у них к тому же результату, что и иммунизация сперматозоидами самцов. В связи с эффектом ксеногенных сперматозоидов возникает вопрос — есть ли связь между этим эффектом и феноменом межвидовой эмбриональной реверсии [23] и можно ли допустить вероятность использования для человека наряду с аутологичными и ксеногенных гамет (и если да, то каких именно) в качестве толерогенного сырья. Еще один вопрос, возникающий при рассмотрении эффекта иммунизации сперматозоидами, — не связан ли он с антигенами локуса *T/t*, которые также экспрессируются на ооцитах и трофобласте.

Следующий кандидат на толерогенное сырье — пуповинная кровь. Содержащиеся в ней *Ig* (*IgG*) в дезагрегированном виде согласно теории "иммунной сети" [69] могли бы способствовать индукции АИТ делеционно-супрессорного типа.

Еще один вероятный источник толерогена — сама опухолевая ткань. Это могут быть ткани как спонтанных, так и индуцированных *in vivo* опухолей, а также ткани, подвергшиеся спонтанной или индуцированной трансформации *in vitro*. Здесь, как и в случае с гаметами, интересно выяснить — насколько возможно, с учетом феномена межвидовой эмбриональной реверсии, использование ксеногенных тканей.

Данные некоторых авторов [49, 54, 70, 71, 104] позволяют допустить возможность использования антигенов трофобласта для "отвлечения" эффекторов иммунитета от очага трансформации и создания условий, максимально приближенных к условиям иммунологически привилегированных зон. Кроме того, как известно [79], одновременное введение экстракта плаценты (глобулиновой фракции) и антигена приводит к подавлению иммунного ответа на этот антиген. И, что немаловажно, супрессорный фактор плаценты (который неспецифичен и действие которого не подвержено генетической рестрикции) особенно активно подавляет функцию уже примированных лимфоцитов.

Что касается методов индукции и поддержания АИТ, то по этому вопросу имеется достаточно обширная отечественная и зарубежная литература и обсуждение его не является необходимым в пределах данной публикации. Отметим лишь, что имеющиеся данные [112] позволяют надеяться на решение этой задачи и для взрослых особей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Если рассматривать предлагаемую гипотезу с общебиологических позиций, возникает естественное и, на первый взгляд, принципиальное возражение. Одновременное функционирование механизмов воспроизведения и неограниченной продолжительности жизни привело бы к неограниченному экспоненциальному росту численности популяции, что противоречит уже упомянутому закону и, следовательно, невозможно в принципе. Но это справедливо лишь для тех животных организмов, которые лишены разума. Именно по этой причине их способность к расширению ареала существования, добыванию пищи и т.п. носит стихийный, неосознанный характер, что в конце концов лимитирует их потенцию в этом отношении. Отсутствие разума, обуславливающее невозможность максимально эффективного использования среды обитания, создания пищевых (энергетических) ресурсов, сознательного расширения ареала, предопределяет необходимость сохранения численности вида (популяции) на относительно лабильном постоянном уровне. Этот уровень поддерживается за счет рождаемости и смертности. Смертность, в свою очередь, регулируется двумя факторами, зависящими от плотности популяции, — заболеваемостью и хищничеством. Если смертность будет неуклонно снижаться за счет уменьшения гибели от болезней,

константный уровень численности вида будет все равно сохраняться, и в большей степени, за счет повышения интенсивности второго естественного фактора смертности - хищничества, так как неограниченное снижение рождаемости несет угрозу эволюции вида. Следовательно, смертность для этих организмов - необходимый приспособительный фактор. Но для единственного представителя животного царства, обладающего разумом и способного сознательно влиять на природу, создавать и использовать новые энергетические ресурсы, расширять ареал обитания, это эволюционное табу преодолимо. Применительно к *Homo sapiens* смертность вовсе не является обязательным приспособлением для существования и эволюции его как вида. В случае одновременного функционирования механизмов воспроизведения и неограниченной продолжительности жизни (за счет устранения через постоянное самообновление и торможение старения такого фактора смертности, как заболеваемость) нет никакой биологической необходимости в интенсификации процесса уничтожения себе подобных (хищничества). Думаю, что подобная постановка вопроса заслуживает хотя бы обсуждения.

Благодаря совершенствованию методов профилактики, ранней диагностики и лечения (хирургического, химиолучевой и неспецифической терапии) медицина сможет рано или поздно вывести рак за пределы средней продолжительности жизни. Это будет большим достижением, но вряд ли принципиальным решением проблемы. Кроме того, химиолучевая терапия, усугубляя состояние дефицита ткани, будет способствовать, с одной стороны, функционированию программы эмбрионального развития, а с другой - возникновению резистентных к этому виду терапии клонов, благодаря большой генетической лабильности и приспособляемости трансформированных клеток. Вместе с тем, и не в последнюю очередь, пытаясь избавиться от рака путем грубого подавления ростовых потенциалов (пока без особого успеха), мы блокируем единственный путь разрешения основной проблемы геронтологии - торможения старения и продления абсолютной продолжительности жизни. Если допустить, что прогрессирующее гиподисфункционирование тканей, органов и систем, вследствие снижения росторепаративного потенциала и гибели клеток и постепенное отмирание тканей является основным фактором старения организма и на определенном этапе заканчивается его глобальной несостоятельностью - смертью, т.е. гибель макроорганизма в конце концов определяется гибелью части его клеток (тканей) и неудовлетворительным функционированием оставшихся, и сопоставить это хотя бы с данными о том, что гены старения и апоптоза (программированной клеточной смерти) одновременно выступают как антионкогены и подавляют трансформацию клеток, а активация некоторых протоонкогенов ингибирует клеточную смерть, приходим к выводу: существуют лишь два способа избежать гибели от рака - умереть до его возникновения или использовать ростовой и прочие потенциалы трансформированных клеток для торможения старения и отмены клинического феномена злокачественного роста. Третьего пути нет, ибо, коль скоро гибель целого определяется в конце концов гибелью частей, единственная альтернатива, которая во исполнение закона сохранения гомеостаза будет противостоять программированной смерти - программированное бессмертие, а последнее, будучи неуправляемым, снова приведет к смерти. С этих позиций проблему атипического роста можно сравнить с процессом ядерной реакции: неуправляемые, они несут смерть, а будучи управляемыми - являются источником жизни.

В заключение считаю целесообразным привести цитату, которая имеет непосредственное отношение к обсуждаемой теме: "Имеются все основания полагать, что гетерогенность (т.е. изменчивость в любой данной системе) есть существенная характерная особенность органической жизни. Это положение значительно отличается от традиционного взгляда, согласно которому гетерогенность лишь неприятность, которую нужно избежать или устранить" [62].

Автор выражает глубокую признательность Р. Прен (США) за ценные замечания, касающиеся принципиальных вопросов клеточной трансформации, и З. Бок (Португалия) за интересные сведения, идейную поддержку и готовность оказать содействие в исследованиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аутенилюс А.И. //Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1991. № 5. С. 525.
2. Бабаева А.Г. //Вестн. АМН СССР. 1986. № 1. С. 22.
3. Бабаева А.Т. // Онтогенез. 1989. № 5. С. 453.
4. Беклемишев Н.Д. // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1987. № 2. С. 86.
5. Васильев Н.В. //Вопр. онкологии. 1988. № 4. С. 472.
6. Гаврилов Л.А. // Старение и долголетие. 1992. Вып. 1. С. 3.
7. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. М.: Наука, 1991. 280 с.
8. Гильберт С. Биология развития. Т. 1. М.: Мир, 1993. 228 с.
9. Говалло В.И., Григорьева М.П., Космиади Г.А. // Иммунология. 1981. № 6. С. 40.
10. Гордиеенко С.П. //Вопр. онкологии. 1987. № 4. С. 87.
11. Григорьева Э.Г. //Эксперим. онкология. 1981. Т. 3. № 5. С. 29.
12. Громов С.А., Войтенков Б.О., Окулов В.Б. // Цитология. 1988. Т. 30. № 9. С. 1117.
13. Девис А.1/Тр. 16-й конф. ФЕБО. Ч. 1. М., 1987. С. 222.
14. Девойно Л.В., Ильюченко Р.Ю. Моноаминергические системы в регуляции иммунных реакций. Новосибирск. Наука. Сиб. отд-ние, 1983. 234 с.
15. Дикштейн Е.А. // Арх. патологии. 1984. № 7. С. 38.
16. Донченко Ф.В., Мороз Л.В. //Вестн. РАМН. 1995. № 4. С. 14.
17. Донцов В.И. Иммунология постнатального развития. М.: Наука, 1992. 150 с.
18. Донцов В.И. // Старение и долголетие. 1992. Вып. 1. С. 5.
19. Затула Д.Г., Семерников В.А. Иммунология перекрестно реагирующих антигенов микроорганизмов и клеток бластом. Киев: Наук, думка. 1986.
20. Зоус Р., Кицель В., Скрибнер Дж.Д. Рак: эксперименты и гипотезы. М.: Мир, 1977. 360 с.
21. Иммунология и старение. // Под ред. Макинодан Т., Юнис Э. М.: Мир, 1980. 277 с.
22. Ионов И.Д. // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1987. № 4. С. 519.
23. Калашиников В.В. // Вопр. онкологии. 1983. № 4. С. 24.
24. Кемп П., Арме К. Введение в биологию. М.: Мир, 1988. 671 с.
25. Королев В.И., Каменец Л.Я. //Эксперим. онкология. 1986. Т. 8. № 1. С. 62.
26. Кушнер В.П., Иванов В.А., Фель В.Я. // Цитология. 1986. Т. 28. № 1. С. 96.
27. Лагровский В.А., Разворотнев В.А. // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1976. № 10. Вып. 2. С. 128.
28. Лэмб М. Биология старения. М.: Мир, 1980. 206 с.
29. Малиновский А.А., Корчагин Н.В. // Геронтология и гериатрия. Киев: Ин-т геронтологии, 1976. С. 39.
30. Мисьяк С.А. // Эксперим. онкология. 1980. Т. 2. № 3. С. 34.
31. Мисьяк С.А. // Эксперим. онкология. 1981. Т. 3. № 3. С. 63.
32. Оленов Ю.М. Клеточная наследственность, дифференцировка клеток и канцерогенез как проблемы эволюционной генетики. Л.: Наука, 1967. 309 с.
33. Оленов Ю.М. Проблемы молекулярной генетики. Л.: Наука, 1977. 207 с.
34. Подвысоцкий В.В. Основы общей и экспериментальной патологии. СПб., 1899. 741 с.
35. Полежаев Л.В. //Изв. АН СССР. Сер. биол. 1985. № 2. С. 219.
36. Полежаев Л.В. //Успехи соврем. биологии. 1994. Т. 114. Вып. 2. С. 196.
37. Сапарницкий А.В., Панченко К.И. //Вопр. онкологии. 1983. № 7. С. 66.
38. Северцов С.А. // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1930. Т. 30. С. 931.
39. Фонталин Л.Н. //Вестн. АМН СССР. 1987. № 11. С. 57.

40. Фролькис В.В. Старение и биологические возможности организма. М.: Наука, 1975. 272 с.
41. Фролькис В.В. // Биология старения. Л.: Наука. Ленингр. отд-ние, 1982. С. 5.
42. Халаякин А.В. // Тр. МОИГТ. 1983. Общая биология. Исследование первичных механизмов биологических систем. М., 1985. С. 43.
43. Ханжин Б.М. // Старение и долголетие. 1992. Вып. 3. С. 12.
44. Худoley В.В. // Вопр. онкологии. 1992. № 11. С. 1345.
45. Швембергер ИМ. Нормализация опухолевых клеток. Л.: Наука. Ленингр. отд-ние, 1987. 142 с.
46. Шевелев А.С. Противоречия иммунологии. М.: Медицина, 1978. 256 с.
47. Эренпрейс Я.Г. // Вопр. онкологии. 1987. № 8. С. 3.
48. Becker F.F., Holland A.A., Syurgin A., Sell S. // Cancer Res. 1975. V. 35. № 6. P. 1510.
49. Bernardini A., Corbino N., Bapisarda P.G. // Microbiologia. 1982. V. 5. P. 383.
50. Bestilny L.L., Brown C.B., Miura Y. // Cancer Res. 1996. V. 56. № 16. P. 3796.
51. Bloch-Shtacher N., Sachs L. // J. Cell Physiol. 1976. V. 87. P. 89.
52. Boeke J.D. // Cell. 1990. V. 61. № 2. P. 193.
53. Braun A.C. // Reading Mass/Ed. R. Abercromby. N.Y., 1977. P. 17.
54. Chaouat G., Kolb J.P., Riviere M. // Ann. Immunol. 1984. V. 135. P. 302.
55. Chin-Yuan Tzen. // Biochem. Cell Biol. 1988. V. 66. P. 478.
56. Cole W.N. // Nat. Cancer Inst. Monogr. 1976. V. 44. P. 5.
57. Cory Suzanne // Annual Rev. Immunol. 1995. V. 13. P. 513.
58. Crispe I. Nicholas. // Immunologist. 1995. V. 3. № 5-6. P. 179.
59. Dananjaya S. // Cancer. 1985. V. 56. № 5. P. 1062.
60. Dexter D.L. // Ann. Clin. Lab. Sci. 1981. V. 11. P. 98.
61. Duchkova H. // Wiss. Beitr. Martin Luther Univ. Halle-Wittenberg. 1986. R. № 92. S. 156.
62. Elsasser W.M. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1984. V. 81. P. 5126.
63. Fairbairn Leslie J. // Mol. Carcinogenesis. 1994. V. 11. № 1. P. 49.
64. Farron F., Hsu H.H.T., Knox U.E. // Cancer Res. 1972. V. 32. № 2. P. 32.
65. Gavrillov L.A. // Gerontology. 1983. V. 29. P. 176.
66. Hurtenbach U., Morgenstern F., Bennett D. // J. Exptl Med. 1980. V. 151. P. 827.
67. Hurtenbach U., Shearer G.M. // J. Exptl Med. 1982. V. 155. P. 1719.
68. Jaenish R. // Cold Spring Harbor Sympos. Quant. Biol. 1975. V. 39. P. 375.
69. Jerne N.K. // The EMBO J. 1982. V. 1. P. 243.
70. Johnson P.M. // J. Reprod. Immunol. 1983. V. 5. Suppl. P. 8.
71. Kolb J.P., Chaouat G. // Immunobiology. 1982. V. 163. P. 113.
72. Lanzavecchia A. // J. Exptl Med. 1995. V. 181. № 6. P. 1945.
73. Le Cms J. // FEBS Letts. 1985. V. 186. № 1. P. 13.
74. Mang W.L. // Strahlentherapie und Onkologie. 1987. B. 163. № 8. S. 491.
75. Marin Maria C., Hsu B., Raymond E. // Oncogene. 1994. V. 9. № 11. P. 3107.
76. Markert C.L. // Cancer Res. 1968. V. 28. № 9. P. 1908.
77. Masala M.V., Montesu M.A., Saccabusi S., Cottoni F. // Chron. dermatol. Nuova. ser. 1995. V. 5. № 1. p. 35.
78. McKinnel R.C. // Science. 1969. V. 165. № 3891. P. 394.
79. Mecori T., Kinski R.G. // Immunol. Letts. 1983. V. 6. P. 21.
80. Minori A. // Cancer Detect and Prevent. 1986. V. 9. № 3-4. P. 311.
81. Montz B. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1975. V. 72. P. 3585.
82. Morris J.D.M., Eddleston A.W.F., Crook T. // Lancet. 1995. № 8977. P. 754.
83. Morris S.A. // Med. Hypothesis. 1988. V. 27. P. 209.
84. Morrison S.J., Prowse K.K., Ho P., Weissman L.L. // Immunity. 1996. V. 5. № 3. P. 207.
85. Nakayama Kei-ichi, Nakayama Keiko, Dustin Lynn B., Loh Dennis Y. // J. Exptl Med. 1995. V. 182. № 4. P. 1101.
86. Oliver R.T., Oliver J.C. // Lancet. 1996. V. 347. № 8997. P. 339.
87. Pierce G.B. // Cell Differentiation/Ed. R. Harris. Copenhagen, 1972. P. 109.
88. Pierce G.B. // Developmental aspects of carcinogenesis and immunity. N.Y., 1974. P. 3.

89. *Pierce G.B. II Cancer: a problem of developmental biology.* N.Y., 1978. 470 p.
90. *Pierce G.B. //Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1979. V. 76. P. 6649.
91. *Pierce G.B. I I Cancer Res.* 1982. V. 42. P. 1082.
92. *Pierce G.B. //Differentiation.* 1987. V. 33. P. 247.
93. *Pierce G.B., Wallace C. /I Cancer Res.* 1971. V.31. P. 127.
94. *Potapova G.I., Khramtsova S.N., Dmitrieva L.V., Shapot V.S. II Neoplasma.* 1987. V. 34. № 4. P. 453.
95. *Potter R. II Canad. Cancer Conf. Toronto, 1969.* № 8. P. 30.
96. *Prehn R.T. // Advances Cancer Res.* 1970. V. 23. P. 203.
97. *Prehn R.T. //Science.* 1972. V. 176. P. 170.
98. *Prehn R.T. //Clin. Immunol.* 1984. V. 2. № 1-4. P. 191.
99. *Prehn R.T. //Amer. J. Pathol.* 1974. V. 77. P. 119.
100. *Prehn R.T., Prehn L.M. // Cancer Res.* 1987. V. 47. P. 927.
101. *Prehn R.T. II Cancer.* 1995. V. 8. № 6. P. 284.
102. *Propst F., Rosenberg M.P., Vande Woude G.F. // Trends in Genetics.* V. 4. № 7. P. 183.
103. *Rosemary W.A. // Molec. and Cell. Biol.* 1985. V. 5. P. 448.
104. *Saji F. II Development of preimplantation embryos and their environment.* Alan R. Liss. Inc., 1989. P. 435.
105. *Schafer R. //J. Cellular Biochemistry.* 1987. V. 34. P. 31.
106. *Schwab E.D., Pienta K J. II Med. Hypothesis.* 1996. V. 47. № 3. P. 235.
107. *Schwartz R. // New England J.Med.* 1975. V. 293. № 1. P. 181.
108. *Schaw P., Bovey R., Tardy S. II Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1992. V. 89. P. 4495.
109. *ShowL.C. //Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1987. V. 84. № 9. P. 2824.
110. *Sindelar W.F. //Nat. Cancer Inst. Monogr.* 1976. V. 44. P. 81.
111. *Sinha D., WellsM., Faulk W.P. //Clin. Exptl Immunol.* 1984. V. 56. P. 175.
112. *Taguchi O. II Current Opinion Immunol.* 1990. V. 2. P. 576.
113. *Teodorczyk-Injeyan J.A., Jewett M.A., FolkR.E. // J. Immunol. Reprod.* 1982. V. 4. P. 67.
114. *Uriel J. II Cancer Res.* 1976. V. 36. P. 4269.
115. *Uriel J. II Advances Cancer Res.* 1979. V. 29. P. 127.
116. *Voisin G.A. //Immunol. Letts.* 1987. V. 16. P. 283.
117. *Wei-Zen Wei, Gloria H. Hepper. // Cancer Immunol. Immunother.* 1988. V. 26. P. 257.
118. *Whisson M. II Cell Differentiation / Ed. A.V.S. de Reuck. London, 1967.* P. 219.
119. *Wile A.G. II J. Surg. Oncol.* 1987. V. 35. № 3. P. 207.
120. *Williams Bart III. Cell Biochem.* 1994. Suppl. 18 c. P. 162.
121. *Woodruff M. II Brit. J. Cancer.* 1982. V. 46. P. 313.
122. *Wynne-Edwards V.S. Animal dispersion to social behaviour.* Edinburg, London: Oliver and Boyd, 1962.
123. *Yamamoto Satoshi II Cancer Letts.* 1994. V. 83. № 1-2. P. 185.
124. *Yasumoto S., Kunimura C, Kikuchi K. // Oncogene.* 1996. V. 13. № 2. P. 433.
125. *Yaswen P., Goyette M., Shank P.K., Fausto W. //Mol. Cell Biol.* 1985. V. 5. P. 780.
126. *Zajicek G. IIMed. Hypotheses.* 1996. V. 47. № 2. P. 111.
127. *Zuna R.E., Lehman J.M. II J. Nat. Cancer Inst.* 1997. V. 58. P. 1463.

Саратовский гос. медицинский университет

M.G. BARAMIYA

CARCINOGENESIS, SENESENCE AND LIFE DURATION:
POTENTIAL OF TRANSFORMED
CELLS AND RESTRAIN OF SENESENCE (HYPOTHESIS)

Saratov Medical University, Saratov, Russia

A unified principally, but quite opposite at different stages of ontogenesis mechanism is the basis of the atypical growth and embryonic development. Allowing for the process of rebirth, i.e. the complete restoration of tissues, leading to the restrain of senescence, proceeds by the type of embryonic growth of tissues, the possibility to use the potential of transformed cells for restraining senescence is proposed. Carcinogenesis is admitted to be feasible not due to immunodeficit or immunological escape, but due to the positive cooperation of transformed cells and the immune system (immunological enhancement or regulatory facilitation reaction). The latter secures the program of the atypical growth and tumor growth progression. Consequently, just owing to the immune system, the unified mechanism of embryonic development and rebirth at a certain developmental stage is realized in the opposite direction promoting development of carcinogenesis. The evolutionary essence of this bifurcation consists in the following: under functioning of reproductive mechanisms, immunological surveillance protecting the permanent internal medium of an organism in the case when such a constancy becomes indefinitely stable, selfsupporting in time, comes into conflict with mechanisms responsible for preserving the population (species) homeostatic constants. In this case, the population (species) homeostasis is realized sacrificing interests of separate individuals, limiting their life duration through securing the program of regressive evolution. By the hypothesis proposed, in order to prevent blocking the redifferentiation potential of transformed cells and to expand their potentialities, it is necessary to induce the complete immunological tolerance toward transformed cells. The latter will permit to direct the process of transformation to an integrated growth channel, to prevent the clinical phenomenon of malignisation, and to use the potential of transformed cells for realization of the self-renovation program and program of unlimited life duration.