

On Nature of Host Tolerance to Tumor  
Experimental Oncology, 1981, 3, No 2.

В. Б. ВИННИЦКИЙ

О природе толерантности  
организма к опухоли

Для разработки эффективных лечебных противоопухолевых мероприятий исключительно важно иметь четкое представление не только о механизмах злокачественной трансформации клетки, но и о том, почему, за счет каких особенностей эти, в определенной степени чужеродные, клетки не уничтожаются защитными механизмами, поддерживающими генный гомеостаз, а напротив, могут активно размножаться в организме, приводя его к гибели. В поисках ответа на этот вопрос исследователи обращали внимание на сходство между эмбриональными и опухолевыми тканями, между эмбриогенезом и канцерогенезом — процессами, сопровождающимися развитием в организме генетически неоднородной ткани. В последнее время интерес к этой проблеме, тесно соприкасающейся с проблемами трансплантологии, постоянно возрастает [1, 2].

Мы поставили своей целью осветить лишь основные факты, свидетельствующие о наличии общих черт, характерных для незрелых клеток, которые появляются во взрослом организме при эмбриогенезе, канцерогенезе или репаративной регенерации, и на их основании сделать некоторые предположения о природе толерантности организма к этим клеткам и путях ее преодоления.

В злокачественных опухолях различного гистологического строения и генеза обнаружены эмбриональные белки:  $\alpha$ -фетопротейн, раково-эмбриональный антиген, антигены зоны беременности, универсальный  $\gamma$ -фетопротейн, универсальный раково-плацентарный антиген и др. [3—5]. Эмбриональные белки появляются на определенных стадиях эмбриогенеза и относятся к так называемым стадиоспецифическим эмбриональным антигенам [6]. Они выявляются также в тканях взрослого организма при некоторых процессах в почках, печени, желудке, сопровождающихся регенерацией соответствующих тканей, и постоянно присутствуют в плаценте и сыворотке крови беременных женщин [7—9]. По мне-

нию Г. И. Абелева [7, 8], наличие в опухолях эмбриональных антигенов отражает несомненно существующую, но еще не раскрытую связь между процессами онтогенеза и канцерогенеза. Имеются данные о наличии в крови животных нерастворимого в воде белка, характерного для злокачественного роста. Этот белок не обнаруживается в крови здорового взрослого организма, но выявляется в крови новорожденных животных и в регенерирующей ткани печени [10]. Установлены биохимические корреляции онкогенеза с онтогенезом. Показано, что изоэнзимный спектр некоторых ферментов (пируваткиназы, лактатдегидрогеназы, аденилаткиназы, глутаминазы, ДНК-полимеразы, трансаминаз и т. д.) в опухолевых тканях существенно отличается от такового в соответствующих зрелых нормальных тканях, но весьма сходен с изоэнзимным составом эмбриональных тканей [11, 12]. Обнаружены однотипные изменения в наборе некоторых изоакцепторных тРНК в процессе онкогенеза и онтогенеза [13, 14].

Известно, что характерной чертой энергетического обмена злокачественных клеток является высокий аэробный гликолиз и как следствие этого наличие обратной пастеровской реакции [15]. Этим свойством обладают эмбриональные клетки и клетки регенерирующих тканей костного мозга, лимфатических органов, клетки печени при репаративной регенерации [16, 17]. В злокачественных опухолях содержатся индукторы некоторых формообразовательных процессов, которые выявляются также в эмбриональных тканях на определенных стадиях эмбриогенеза. Так, в злокачественных и зародышевых тканях содержится индуктор роста нервной ткани [18]. Опухоль, подобно тканям эмбриона, продуцирует вещество, способствующее образованию кровеносных сосудов [19]. Общим для злокачественных и трофобластических клеток является инвазивный характер роста, причину которого некоторые авторы [20] объясняют секрецией этими клетками токси-

ческих веществ, разрушающих окружающие клетки. Приведенный перечень фактов о наличии общих свойств у различных незрелых клеток — эмбриональных, злокачественных, регенерирующих свидетельствует о том, что эти свойства не являются специфичными для раковых клеток, а присущи и нормальным незрелым клеткам. Одной из общих черт является появление у незрелых клеток эмбриональных антигенов, иммуногенность которых в аутологичной и сингенной системах доказана многими авторами [21, 22]. Следовательно, взрослый организм не обладает абсолютной толерантностью к собственным эмбриональным антигенам, существовавшим в период его эмбрионального развития и появляющимся вновь при беременности, злокачественном росте или репаративной регенерации. По-видимому, незрелые клетки, появляющиеся во взрослом организме при различных процессах (беременность, злокачественная трансформация, регенерация), обладают механизмом, который развился в филогенезе, защищающим их от реакции со стороны иммунокомпетентных клеток собственного организма. В процессе дифференцировки нормальные незрелые клетки утрачивают способность к самозащите и становятся объектом иммунного надзора. Злокачественные клетки, являясь постоянно незрелыми, не утрачивают этот защитный механизм, следовательно, могут практически беспрепятственно развиваться в организме. Вполне допустимо, что этот механизм появляется в клетках в процессе их дедифференцировки, которая сопровождается дерепрессией участков генома, функционировавших на ранних этапах онтогенеза.

Показательно сопоставление сроков отторжения аллотрансплантатов тканей с их зрелостью. Отторжение аллотрансплантата от взрослого донора взрослым реципиентом происходит, как правило, в течение 2—3 недель. Трансплантаты эмбриональных тканей могут определенное время развиваться в организме взрослого реципиента, затем зародышевые ткани начинают дифференцироваться и спустя некоторое время рассасываются [23, 24]. Время от момента трансплантации до полной резорбции эмбриональной ткани исчисляется иногда несколькими месяцами. В отдельных случаях эмбриональные трансплантаты способны малигнизироваться [25]. Наконец, практически все штаммы опухолей способны к прогрессивному развитию в организме реципиента и в большинстве случаев приводят его к гибели. Таким образом, длительность выживания трансплантированных тканей и степени их зрелости находятся в обратной зависимости, что, возможно, объясняется наличием в

незрелых клетках механизма самозащиты от иммунных трансплантационных реакций.

Незрелость или дедифференцированность злокачественной клетки не следует понимать только как возврат к эмбриональному состоянию. Ей присущ мозаицизм сохранившихся признаков соответствующих зрелых клеток и вновь появившихся особенностей, характерных для эмбриональных и регенерирующих клеток [14]. Появление в злокачественных клетках способности к самозащите от разрушения иммунокомпетентными клетками организма является, по нашему мнению, определяющим условием для роста злокачественной опухоли в организме. Следовательно, особенность злокачественной клетки определяется не суммой свойств, часть из которых приобретают нормальные клетки в процессе дедифференцировки, а самим фактом практической необратимости такой дедифференцировки, или точнее дисдифференцировки, сущность которого еще не ясна. Предполагаемое наличие механизма самозащиты, однако, не означает, что для незрелой клетки во всех случаях существует возможность беспрепятственного размножения в здоровом взрослом организме. Если бы дело обстояло именно так, то частота возникновения рака у животных и человека была бы несравненно выше, так как появление в организме трансформированной клетки, неспособной к дифференцировке, неизбежно приводило бы к формированию опухоли. Это противоречит многочисленным наблюдениям, свидетельствующим о том, что возникновение в организме ограниченного количества злокачественных клеток далеко не всегда приводит к развитию опухолевого процесса [26—28]. Единичные малигнизированные клетки в основном распознаются и элиминируются из организма иммунными и другими механизмами. Следовательно, для формирования опухолевого узла и прогрессивного роста опухоли необходима определенная «критическая» масса злокачественных клеток. Величина «критической» массы зависит, вероятно, от активности противоопухолевых реакций и обратно пропорциональна последней. Понятие «критическая» масса вполне применимо к зародышевым и регенерирующим тканям, так как в этих процессах всегда участвует определенное количество незрелых клеток.

Рассмотрим некоторые иммунологические аспекты процессов эмбриогенеза, канцерогенеза и репаративной регенерации. Эти процессы характеризуются рядом сходных этапов развития (таблица). Первый этап начинается с воздействия иницирующего фактора на соответствующие клетки и завершается образованием «критической» массы незрелых клеток. При эмбриогенезе в этот период проис-

Некоторые этапы эмбриогенеза, канцерогенеза и репаративной регенерации

Этапы	Эмбриогенез	Канцерогенез	Репаративная регенерация
I	Оплодотворение. Появление зародышевой клетки, отличающейся от материнского организма по составу трансплантационных и эмбриональных антигенов. Нарушение генного гомеостаза организма матери.	Действие канцерогенного фактора. Трансформация клеток, их размножение, появление опухолевых трансплантационных и эмбриональных антигенов. Нарушение генного гомеостаза организма.	Действие повреждающего фактора. Размножение незрелых клеток, появление эмбриональных антигенов. Нарушение генного гомеостаза взрослого организма.
II	Образование «критической» массы зародышевых клеток. Развитие иммунологической толерантности к зародышевым клеткам, которая обуславливается: появлением фибриноидного слоя на этих клетках; блокирующими факторами сыворотки крови*, блокирующими факторами трофобласта и плода, экспрессией эндогенных вирусов в типа С; гормонально-метаболическими сдвигами*.	Образование «критической» массы злокачественных клеток. Развитие иммунологической толерантности к злокачественным клеткам, которая обуславливается: появлением фибриноидного слоя на этих клетках; блокирующими факторами сыворотки крови; блокирующими факторами опухоли; экспрессией эндгенных вирусов типа С; гормонально-метаболическими сдвигами.	Образование «критической» массы регенерирующих клеток. Развитие иммунологической толерантности к регенерирующим клеткам, которая обуславливается: появлением фибриноидного слоя на этих клетках; блокирующими факторами незрелых клеток; экспрессией эндогенных вирусов типа С; антителами к клеткам частично удаленного органа; гормонально-метаболическими сдвигами.
III	Роды. Изгнание плода и плаценты из организма матери. Сенсибилизация организма к трофобластическим клеткам и элиминация их из организма, обуславливаемая: уменьшением массы этих клеток; гормонально-метаболическими сдвигами, способствующими сенсибилизации; деблокирующими факторами сыворотки крови.	Прогрессирующее развитие опухоли. Гибель организма.	Восстановление целостности ткани, дифференцировка клеток, исчезновение эмбриональных антигенов. Нормализация гормонально-метаболического фона. Восстановление генного гомеостаза организма.

\* При эмбриогенезе и канцерогенезе наблюдаются однотипные изменения гормонально-метаболического фона и появление крови идентичных по своей природе блокирующих факторов.

ходит оплодотворение, слияние гаплоидных женской и мужской клеток, образование диплоидной зародышевой клетки, отличающейся от клеток материнского организма генным составом. Характерно, что в этот период развитие зародышевых клеток происходит в полости маточных труб и матки, где бластоцист не контактирует с материнской кровью и не может быть распознан иммунокомпетентными клетками. Имплантация бластоциста в слизистую оболочку матки происходит у большинства млекопитающих и человека на 9—11-е сутки после овуляции и оплодотворения [29]. К этому времени количество зародышевых клеток исчисляется несколькими тысячами и, по-видимому, достигает «критической» массы. Происходит прямой контакт бластоциста с кровеносными сосудами матки, инвазия бластоциста прекращается, начинается формирование плаценты. На первом этапе канцерогенеза происходит злокачественная трансформация клеток под влиянием канцерогенных факторов. Изменяется деятельность генного аппарата (в результате мутаций или эпигеномных нарушений регуляции функций генов), клетки утрачивают свой-

ства дифференцированных и приобретают признаки незрелых клеток. Одним из таких признаков является наличие опухолевых трансплантационных и эмбриональных антигенов, иммуногенных для организма. Злокачественной трансформации подвергается одновременно определенное количество клеток, вскоре достигающее «критической» массы. Происходит формирование опухолевого узла. Репаративные процессы в ткани начинаются после воздействия повреждающего фактора. Количество регенерирующих незрелых клеток зависит от вида ткани, размера повреждения и т. д., однако в репаративной регенерации участвуют не единичные клетки, а определенное количество клеток, характеризующихся наличием эмбриональных антигенов. Молодые клетки постоянно регенерирующих тканей костного мозга, эпителия желудочно-кишечного тракта и др., вероятно, не обладают механизмом самозащиты, так как толерантность организма к этим клеткам обуславливается постоянной персистенцией в организме их антигенов.

Таким образом, первый этап рассматриваемых процессов завершается образованием не-

зрелых клеток, несущих антигены, способные вызывать иммунную реакцию организма. Так, многими исследователями показано наличие в плаценте как гистосовместимых, так и тканеспецифических антигенов [30—32]. Описано не менее четырех белков, присутствие которых в сыворотке крови связано с беременностью. Эти белки, называемые глобулинами зоны беременности, синтезируются в плаценте и поступают в кровь и амниотическую жидкость [33, 34]. Об иммуногенности плаценты свидетельствует наличие в крови женщин с нормальной и особенно патологически протекающей беременностью специфических антиплацентарных антител, являющихся иногда причиной прерывания беременности [35—37]. Некоторые авторы [38, 39] считают, что плацента лишена антигенов тканевой совместимости. Показано, что на ранних стадиях развития зиготы у мышей наблюдается недостаток антигена H-2, или он вообще не выявляется. Однако этот антиген появляется в момент имплантации бластоциста в слизистую матки [40]. Предполагается существование корреляции между физиологией имплантации и появлением сильной антигенной системы.

Наличие специфических опухолевых антигенов считается доказанным [41—45]. Не останавливаясь на характере антигенных отличий злокачественных опухолей от тканей организма отметим, что для новообразований любого генеза характерно наличие специфических трансплантационных антигенов, играющих основную роль в противоопухолевых иммунных реакциях, в частности в реакции отторжения, а также эмбриональных антигенов. Процесс репаративной регенерации сопровождается появлением в крови оперированных животных антител к антигенам частично удаленного органа. Так, удаление легкого сопровождается появлением в крови противолегочных антител, частичная нефрэктомия — появлением антител к почечным антигенам [46]. В клетках регенерирующих тканей обнаруживаются эмбриональные антигены [8, 47]. Показано, что в очагах повреждения тканей происходит скопление лимфоидных элементов и макрофагов, активно реагирующих с разрушенными клетками [48]. По мнению многих исследователей [49—51], процесс регенерации тканей контролируется иммунокомпетентной системой. Следует подчеркнуть двойственный характер влияния иммунных механизмов в отношении эмбриональных, злокачественных и, видимо, регенерирующих клеток. Наряду с развитием антитрансплантационных иммунных реакций в организме существуют, и в определенный период преобладают иммунные механизмы, которые не только предохраняют зародышевые или злокачественные клетки от

разрушения, но и способствуют их развитию [52].

Сущность второго этапа процессов эмбриогенеза, канцерогенеза и репаративной регенерации заключается в создании в организме условий (местных и общих), обеспечивающих развитие незрелых клеток с измененным антигенным составом, или, иными словами, в создании состояния избирательной иммунологической толерантности по отношению к этим клеткам. Такие условия создаются благодаря механизмам самозащиты незрелых тканей от иммунного воздействия, развившихся в филогенезе и функционирующих на определенных стадиях онтогенеза. Степень надежности такой защитной системы, как и любой биологической системы, обуславливается несколькими факторами. Общим для незрелых клеток участвующих в рассматриваемых процессах является наличие на их поверхности пленки фибриноида или слоя Нитабух, маскирующего антигенные структуры этих клеток. Впервые наличие фибриноидного слоя обнаружено у клеток трофобласта. Особенно мощное развитие плаценты, окруженной толстым слоем фибриноида, наблюдается при неродственном скрещивании [53]. Аналогичный механизм защиты обнаружен у злокачественных клеток [54]. Активность ферментов, способствующих отложению фибрина в трофобластической и злокачественной тканях, значительно выше, чем в нормальных [55]. Повышенное отложение фибрина обнаружено и в зоне репаративной регенерации. При разрушении фибриноидного слоя на злокачественных и трофобластических клетках с помощью нейраминидазы последние становились иммуногенными и разрушались сенсibilизированными лимфоцитами в аллогенной и сингенной системах [53, 54]. Характерно, что иммунокомпетентные клетки, в частности, макрофаги, обладают фибринолитической активностью. Последняя в активированных макрофагах в 100 раз выше, чем в неактивированных [56].

При эмбриогенезе и канцерогенезе в крови появляются факторы, блокирующие взаимодействие лимфоцитов с клетками опухоли или трофобласта [57, 58]. Природа большинства изученных блокирующих факторов, обнаруживаемых при беременности и опухолевом процессе, идентична. Так, роль сывороточных блокаторов выполняют преимущественно IgG-антитела [59—61]. Блокирующие антитела, адсорбируясь на клетках плаценты или опухоли, защищают их от цитотоксического действия макрофагов и Т-лимфоцитов [62, 63]. На плаценте мышей обнаружены IgG-антитела материнского организма, преимущественно IgG<sub>1</sub>. Наличие этих антител приводит к парадоксальному сосуществованию в одном организ-

ме реакций отторжения и облегчения. «Облегчающие» свойства этих антител проявляются также в стимуляции роста экспериментальных опухолей у мышей [64]. Полагают, что IgG-антитела в обычных условиях выполняют в организме нормальные физиологические функции, блокируя соответствующие рецепторы и принимая, таким образом, непосредственное участие в иммунном контроле генетической целостности организма. Синергический цитопатогенный эффект гуморальных и клеточных антител зависит от концентрации в сыворотке гуморальных антител. При высокой их концентрации наблюдается синергическое действие, при низкой — блокирование цитотоксического влияния лимфоцитов [65—67]. В сыворотке крови беременных женщин и онкологических больных содержится иммунодепрессивный фактор — антиген, представляющий собой  $\alpha$ -глобулин, угнетающий взаимодействие лимфоцитов с клетками-мишенями [68]. Допускают, что этот белок играет определенную роль в механизме иммунологической толерантности в организме человека. Отмечена корреляция между накоплением в сыворотке крови опухолевых антигенов и увеличением ее блокирующей активности [69]. Антигены злокачественных клеток прочно связаны с поверхностью лимфоцитов. Показано, что лимфоциты организма опухоли, не оказывающие вначале цитотоксическое действие на аутологичные клетки опухоли *in vitro*, после отмывания или суточной преинкубации активно разрушали последние [70—72].

Получены весьма интересные данные о выраженном иммунодепрессивном действии эмбриональных антигенов, появляющихся при беременности, злокачественном росте и регенерационных процессах [73]. Вполне допустимо, что угнетение трансплантационных реакций при беременности происходит за счет активации Т-лимфоцитов супрессоров, подавляющих продукцию антител В-лимфоцитами и эффекторную функцию Т-лимфоцитов помощников и киллеров, как это наблюдается при опухолевом процессе [74]. Общим для эмбриогенеза, канцерогенеза и репаративной регенерации является усиленный синтез, накопление в тканях и крови, а также повышенная экскреция с мочой полиаминов [75], биологическая роль которых в настоящее время изучается. По-видимому, полиамины могут играть определенную роль в механизмах самозащиты незрелых клеток, поскольку обладают иммунодепрессивным действием [76]. Беременность, канцерогенез и репаративные процессы сопровождаются подобными гормональными сдвигами: увеличением содержания кортикостероидов в плазме крови, оказывающих ингибирующее влияние на развитие сенсби-

лизации к антигенам незрелых клеток [77, 78]. Показано угнетающее влияние плацентарных гормонов (хорионального гонадотропина, окси-2-глюкокортикоида) в концентрациях, характерных для беременности, на реакции клеточного иммунитета [79]. Эктопическая продукция гормонов, в частности хорионического гонадотропина, наблюдается также при злокачественном процессе, а возможно, имеет место и при ускоренном воспроизведении нормальных тканей [80]. Считаю, что в основе такой эктопической продукции белковых гормонов трансформированными и нормальными клетками лежит процесс дерепрессии генов в этих клетках [81]. Имеются данные, что местная и общая анергия, наблюдаемая при беременности и злокачественном процессе, является результатом высвобождения опухолью или трофобластом антагониста простогландина. Переход последнего в кровоток приводит к ослаблению клеточного иммунитета [82]. Однотипные гормональные сдвиги при эмбриогенезе и злокачественном процессе обуславливают однотипные изменения метаболических процессов — снижение толерантности к углеводам, гиперинсулинемия, усиление липолиза и утилизацию жира, гиперхолестеринемия, которые вызывают «метаболическую иммунодепрессию» [83].

Особый интерес представляет вопрос о детерминированности в клеточном геноме участка, ответственного за появление в незрелых клетках механизма самозащиты от реакций иммунитета. Не исключено, что появление такого механизма связано с дерепрессией в таких клетках «онкогена». Согласно гипотезе G. J. Todaro, R. I. Huebner [84], канцерогенез, независимо от природы иницирующего канцерогенного агента, начинается с дерепрессии определенного участка генома — «онкогена» и экспрессии эндогенных онкогенных вирусов типа С. В дальнейшем было обнаружено, что экспрессия эндогенных РНК-содержащих вирусов происходит в регенерирующих и зародышевых клетках. Так, значительное увеличение синтеза вирус-специфической РНК наблюдалось в регенерирующей печени после частичного ее удаления [85]. Повышенный синтез вирусной РНК предшествовал активизации синтеза ДНК в регенерирующих клетках. Эндогенные вирусы типа С в огромном количестве обнаруживаются в плаценте человека и животных [86]. Обнаружено периодическое увеличение количества вирусов типа С в матке беременных животных, максимум которого совпадал с повышением концентрации эстрогенов в плазме крови [87]. По мнению авторов [84—88], это свидетельствует о физиологической роли этих вирусов. Полагают, что одной из физиологических функций эндогенных

вирусов типа С является создание специфической иммунологической толерантности организма к клеткам, продуцирующим эти вирусы [88].

Логично допустить также существование тесной связи между экспрессией эндогенных вирусов в зародышевых, злокачественных и регенерирующих клетках и появлением в них эмбриональных антигенов и антигенов зоны беременности, играющих определенную роль в формировании иммунологической толерантности организма к этим клеткам. Несомненно исключительно важное биологическое значение существования такой системы защиты, которая при беременности обеспечивает возможность развития в организме матери генетически отличного организма плода, при регенерации — размножение незрелых клеток, в которых появляются антигены, свойственные ранним этапам онтогенеза, иммуногенные для собственного организма. Эта же система защиты способствует развитию в организме злокачественных клеток, обладающих признаками и свойствами незрелых и несущих опухолеспецифические трансплантационные антигены. Приведенные данные свидетельствуют об общности механизмов защиты, функционирующих на втором этапе развития рассматриваемых процессов. Однако описанные факторы, входящие в систему защиты незрелых клеток от иммунных реакций, не исчерпывают все многообразие действительно существующих, но еще не выявленных защитных механизмов.

При беременности можно отчетливо выделить третий этап развития процесса, который начинается с момента родов. На этом заключительном этапе проявляются принципиальные различия между эмбриогенезом, канцерогенезом и репаративной регенерацией. Последняя завершается восстановлением поврежденной ткани (полнота восстановления зависит от формообразовательных потенциалов ткани) и дифференцировкой клеток, утрачивающих при этом свойство самозащиты. Дифференцированные клетки становятся объектом иммунного надзора.

В отличие от регенерирующих трофобластические и злокачественные клетки не дифференцируются и не утрачивают свойство самозащиты. Однако на заключительном этапе беременности происходит изгнание плода и плаценты из организма матери с помощью родовых механизмов. Клетки трофобласта, оставшиеся в организме матери элиминируются с помощью иммунных механизмов. Этот процесс можно сравнить с отторжением трансплантата. При этом происходит смещение иммунореактивности материнского организма от толерантности к сенсibilизации в отношении антигенов плаценты. Сенсibilиза-

ция материнского организма обуславливается исчезновением из сыворотки крови избытка эмбриональных антигенов, сывороточных блокирующих факторов, гормонально-метаболическими сдвигами, способствующими активации иммунных реакций. Появляются деблокирующие антитела, участвующие в демаскировке антигенов зародышевых клеток [89, 90]. Нормально протекающая беременность и роды с иммунологической точки зрения являются уникальными физиологическими процессами, на протяжении которых сначала развивается специфическая иммунологическая толерантность матери к тканям плода (происходит временное нарушение генетического гомеостаза материнского организма), которая в послеродовом периоде сменяется сенсibilизацией к зародышевым клеткам, элиминацией последних из организма и восстановлением генетического гомеостаза. Отсутствие или неэффективность этой иммунной реакции, по видимому, является одной из основных причин развития злокачественных опухолей из клеток трофобласта — хорионэпителиом. Показательна зависимость между частотой заболевания хорионэпителиомой и патологическим прерыванием беременности: в 77 % случаев хорионэпителиомы ее развитию предшествовали патологические состояния (пузырный занос, искусственное прерывание и др.) и только в 23 % — нормальная беременность [91].

Злокачественные клетки вследствие своей постоянной незрелости постоянно обладают механизмом самозащиты, обуславливающим толерантность организма к этим клеткам. Физиологические механизмы преодоления иммунологической толерантности (аналогичные наблюдаемым в послеродовом периоде) при опухолевом процессе отсутствуют, что и обуславливает его, как правило, фатальное влияние на организм. Однако исключительно важным является то, что механизмы преодоления иммунологической толерантности к трофобластическим клеткам эффективны и для преодоления толерантности к злокачественным клеткам. Так, у рожавших животных, в отличие от девственных, обнаружены цитотоксические антитела к клеткам опухоли, индуцированной вирусом SV40 [89]. Частота возникновения опухолей, вызванных этим вирусом, у самок хомячков, перенесших несколько беременностей, существенно ниже, чем у девственных самок того же возраста и у самцов [92]. Показано, что ксеногенные противоматеринские сыворотки, в отличие от сывороток к тканям взрослого организма, оказывают выраженное цитотоксическое действие на клетки ряда злокачественных опухолей [93]. Внутривенное введение РНК из сингенной

ткани опухоли или эмбриона мышам с опухолями или беременным, вызывало некроз, регрессию опухолей и резорбцию эмбрионов [94]. Действие РНК строго специфично, так как не обнаружено токсического ее влияния на организм беременных мышей или мышей с опухолями. Предварительная иммунизация животных эмбриональной тканью снижала последующую прививаемость злокачественных клеток и количество вирус-индуцированных опухолей [95, 96]. Преимунизация тканями взрослого организма не влияла на развитие опухолей. Показательно, что эффективная иммунизация удается, как правило, облученными эмбриональными клетками или их фрагментами. По-видимому, такие разрушенные или убитые клетки теряют способность к самозащите от действия лимфоцитов и их антигенные структуры, сходные с вирусными и опухолевыми антигенами [97], распознаются иммунокомпетентными клетками. После хирургического удаления опухоли из сыворотки крови исчезают блокирующие антитела и появляются деблокирующие антитела, аналогичные таковым, появляющимся в послеродовом периоде [98].

Таким образом, в эмбриогенезе, канцерогенезе или репаративной регенерации участвуют незрелые клетки, которые обладают некоторыми сходными свойствами. Характерным признаком, обуславливающим возможность развития в зрелом организме незрелых клеток, отличающихся по антигенному составу, является, как мы полагаем, наличие механизмов самозащиты этих клеток от иммунной реакции. Механизмы самозащиты не являются специфической особенностью злокачественных клеток. Они развились в филогенезе и имеют общебиологическое значение, поскольку во взрослом организме периодически протекают процессы, требующие создания временной толерантности к собственным незрелым клеткам (зародышевым, регенерирующим), несущим стадиоспецифические антигены и иммуногенным для собственного организма. Процесс появления таких защитных механизмов и процесс дифференцировки клеток находятся в альтернативных отношениях. Эффективность механизмов самозащиты определяется количеством незрелых клеток и иммунным статусом организма. По-видимому, существует «критическая» масса клеток, способная преодолеть иммунный контроль за генетическим постоянством организма. В норме функционирование механизмов самозащиты прекращается в результате дифференцировки клеток (завершающий этап регенерации) или в результате включения деблокирующих иммунных механизмов и развития сенсibilизации к зародышевым клеткам в послеродовом

периоде. При злокачественном росте трансформированные клетки, как постоянно незрелые, не утрачивают механизм самозащиты, который обуславливает состояние толерантности организма к опухоли.

Преодолению иммунологической толерантности организма к опухоли должны способствовать мероприятия, направленные на удаление максимально большего количества злокачественных клеток из организма, дифференцировку опухолевых клеток и создание в организме иммунных процессов, эквивалентных таковым в послеродовом периоде. В связи с этим является исключительно важным расшифровка механизмов самозащиты незрелых клеток, определение детерминированности этих механизмов в клеточном геноме, изучение условий, создающихся при беременности и способствующих развитию толерантности к зародышевым клеткам, а также процессов, которые развиваются в послеродовом периоде и направлены на демаскировку антигенов зародышевых клеток и удаление их из организма. Решение этих проблем будет иметь определяющее значение в разработке эффективных методов специфической противоопухолевой иммунотерапии.

1. Гулянский Л. Н., Дукова В. С. Трансплантационная иммунология и беременность.— Успехи совр. биологии, 1978, 86, вып. 2(5), с. 269—283.
2. Говалло В. И. Трансплантация тканей в клинике. М.: Медицина, 1979. 287 с.
3. Абедев Г. И. Эмбриональный сывороточный  $\alpha$ -глобулин при злокачественных опухолях.— Вестн. АМН СССР, 1970, 25, № 7, с. 49—57.
4. Alexander P. Foetal «antigens» in cancer.— Nature, 1972, 235, N 5334, p. 137—140.
5. Costanza M. E., Nathanson L. Carcinofetal antigens.— In: Progr. Clin. Immunol. Vol. 2.: New York, 1974, p. 191—224.
6. Вязов О. Е. Иммунологический анализ механизмов регуляции эмбриогенеза.— Вестн. АМН СССР, 1973, 28, № 6, с. 32—38.
7. Абедев Г. И., Петрова С. Д., Храмова Н. И. и др. Эмбриональный сывороточный  $\alpha$ -глобулин и его синтез перевиваемыми гепатомами мышей.— Биохимия, 1963, 28, № 4, с. 625—629.
8. Абедев Г. И. Клеточные основы синтеза  $\alpha$ -фетопропротеина в нормальных и опухолевых тканях.— Эксперим. онкология, 1979, 1, № 1, с. 8—13.
9. Van Hove L., Delacourt M., Park B. et al. Presence of common surface antigen(s) on endodermal tumors and embryonal tissues of rats, hamsters and mice.— Int. J. Cancer, 1978, 21, N 6, p. 731—740.
10. Данко І. М., Короткоручко В. П. Біосинтез білків, характерних для регенерації печінки та гепатоми.— Укр. біохім. журнал, 1972, 44, № 5, с. 554—558.
11. Шапов В. С. Изоэнзимы и рак.— Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева, 1973, 18, с. 611—621.
12. Wu Chung. Biochemical correlation of oncogenesis with ontogenesis.— Int. J. Cancer, 1973, 1, N 2, p. 438—447.
13. Tang W.-L. Isoaccepting transfer RNA's in mammalian differentiated cells.— Cancer Res., 1971, 31, N 5, p. 639—642.

14. *Шапог В. С.* Биохимические аспекты опухолевого роста. М.: Медицина, 1975. 304 с.
15. *Warburg O.* Über den Stoffwechsel der Tumoren. Berlin, 1926, 137 с.
16. *Ельцина Н. В.* Взаимосвязи энергетического и пластического обмена в раковой клетке: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1965. 24 с.
17. *Сейц И. Ф., Лузанова И. С.* Биохимия клеток крови и костного мозга в норме и при лейкозах. Л.: Медицина, 1967. 283 с.
18. *Levi-Montalcini R.* The nerve growth factor.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 1964, 118, p. 149—170.
19. *Folkman J.* The vascularization of tumors.—Sci. Amer., 1976, 234, N 5, p. 59—73.
20. *Dallenbach F. D.* Worauf beruht die Fähigkeit von Trophoblastzellen wie Krebszellen invasiv zu wachsen?—Verh. Dtsch. Ges. Pathol. Stuttgart, 1975, S. 573—581.
21. *Kerr M. G.* Immunological rejection as a cause of abortion.—J. Reprod. Fertil., 1968, N 3, p. 49—55.
22. *Thomson D. M. P., Alexander P.* A cross-reacting embryonic antigen in the membrane of rat sarcoma cells which is immunogenic in the syngeneic host.—Brit. J. Cancer, 1973, 27, N 1, p. 35—47.
23. *Петров Н. Н.* Злокачественные опухоли. М.: Медгиз, 1947, т. 1, с. 284—288.
24. *House E. L., Pansky B., Jacobs M. S. et al.* Transplantation of neonatal pancreas in thymectomized hamsters.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 1964, 120, p. 652—659.
25. *Петров Н. Н.* Руководство по общей онкологии. М.: Медгиз, 1958, 368 с.
26. *Кавецкий Р. Е.* Роль активной мезенхимы в диспозиции организма к злокачественным новообразованиям. Киев: Изд-во АН УССР, 1938. 179 с.
27. *Кавецкий Р. Е.* Взаимодействие организма и опухоли, Киев: Наук. думка, 1977, 325 с.
28. *Каудри Е.* Раковые клетки. М.: Изд-во иностр. лит., 1958. 655 с.
29. *Вилли Л., Детье В.* Биология. М.: Мир, 1974. 822 с.
30. *Boss J. H.* Antigenic relationships between placenta and kidney in humans.—Am. J. Obstet. Gynec., 1965, 93, N 3, p. 575—582.
31. *Curzen P.* The antigenicity of human placenta.—J. Obstet. Gynec. Br. Commonw., 1968, 75, N 6, p. 1128—1133.
32. *Hulka J. F., Mohr M.* Trophoblast antigenicity demonstrated by altered challenge graft survival.—Science, 1968, 161, N 3981, p. 696—698.
33. *Татаринов Ю. С., Фалалеева Д. М., Калашников В. В., Васильев М. Ю.* Изучение биосинтеза и клеточной локализации  $\beta_1$ -глобулина в плаценте человека.—Вопр. мед. химии, 1977, № 1, с. 88—92.
34. *Петрунин Д. Д., Грязнова И. М., Петрунина Ю. А., Татаринов Ю. С.* Иммунохимическая идентификация органоспецифического  $\alpha_1$ -глобулина плаценты человека и его содержание в амниотической жидкости.—Акушер. и гинекология, 1977, № 1, с. 64—65.
35. *Montemaguo U., Di Stefano M., Cardone A.* Significato della localizzazione degli anticorpi antiplacenta nel tessuto ovariale abortivo.—Ann. Fac. Med. Perugia, 1966, 57, N 3, p. 323—331.
36. *Трунова Л. Д.* Реакция трансплантационного иммунитета при физиологически протекающей беременности.—Акушер. и гинекология, 1975, № 1, с. 1—9.
37. *Жученко П. Г.* Иммуногенетика беременности и токсемии. Киев: Здоров'я, 1977. 127 с.
38. *Palm J.* Immunogenetic analysis of Ag-B histocompatibility antigens in rats.—Transplantation, 1971, 11, N 2, p. 175—183.
39. *Gardner R. L., Johnson M. H., Edwards R. G.* Are H-2 antigens expressed in the preimplantation blastocyst?—В кн.: Иммунология размножения. София: Изд-во БАН, 1973, с. 480—486.
40. *Heyner S.* Detection of H-L antigens on the cells of the early mouse embryo.—Transplantation, 1973, 16, N 6, p. 675—678.
41. *Коростелева Т. А.* Об изменении тканевых антигенов в процессе экспериментального канцерогенеза. Л.: Медицина, 1966. 218 с.
42. *Абелев Г. И.* Иммунология злокачественных опухолей.—Вестн. АМН СССР, 1974, № 2, с. 23—29.
43. *Уманский Ю. А.* Иммунологическая реактивность при раке. Киев: Здоров'я, 1974. 240 с.
44. *Агеев А. И.* Молекулярная биология и иммунология вирусного канцерогенеза. М.: Медицина, 1974. 328 с.
45. *Говалло В. И.* Иммуниет к трансплантатам и опухолям. Киев: Здоров'я, 1977. 384 с.
46. *Бабаева А. Г.* О роли системы иммуногенеза в регуляции процессов восстановления внутренних органов.—Журн. общей биологии, 1969, 30, № 3, с. 304—309.
47. *Burtin P.* Sur les resultats du dosage de l'antigene carcinoembryonnaire du systeme digestif.—Bull. Acad. Nat. Med., 1977, 161, N 5, p. 371—375.
48. *Хрущов Г. К.* Лейкоцитарные факторы в восстановительных процессах в тканях. М.: Медицина, 1958. 169 с.
49. *Zinzar S. N., Spector N. M.* Dissociation of the immunological competence in neonatally thymectomized mice and its restoration.—Nature, 1964, 202, N 4930, p. 353—356.
50. *Prehn T.* The relationship of immunology to carcinogenesis.—In: Second Conference on Psychophysiological Aspects of Cancer. New York, 1969, p. 449—454.
51. *Бабаева А. Г.* Иммунологические механизмы регуляции восстановительных процессов. М.: Медицина, 1972, 184 с.
52. *Prehn R. T.* Perspectives on oncogenesis: does immunity stimulate or inhibit neoplasia?—RES J. Reticuloendothel. Soc., 1971, 10, N 1, p. 1—16.
53. *Kirby D. R. S.* Immunology of implantation.—In: Immunology and Reproduction. London, 1969, p. 231—242.
54. *Currie G. A., Bagshawe K. D.* The masking of antigens on trophoblast and cancer cells.—Lancet, 1967, 1, N 7492, p. 708—710.
55. *Glaser E. M., Spink P., O'Meara R.* A screening test for substances inhibiting the cancer coagulative factor.—Nature, 1965, 208, N 5014, p. 1008—1009.
56. *Unkelles J., Cordon S., Reich E.* Secretion of plasminogen activator by stimulated macrophages.—J. Exp. Med., 1974, 139, N 4, p. 834—850.
57. *Hellström K., Hellström J.* Cellular immunity against tumor antigens.—Advances Cancer Res., 1969, 12, p. 167—223.
58. *Vontanankorn V., Matang Kasombut P.* Specific plasma factors blocking human maternal cell-mediated immune reaction to placental antigens.—Nature, New Biol., 1973, 242, p. 110—115.
59. *Hellström J., Sjogren H. O., Warner G., Hellström K. E.* Blocking of cell-mediated tumor immunity by sera from patients with growing neoplasma.—Int. J. Cancer, 1971, 7, N 2, p. 226—237.
60. *Brooks W. H., Netsky M. G., Normansell D. E., Norwitz D. H.* Depressed cell-mediated immunity in patients with primary intracranial tumors.—J. Exp. Med., 1972, 136, N 6, p. 1631—1647.
61. *Blair P. B., Lane M. D.* Serum factors in mammary neoplasia. Enhancement and antagonism of spleen activity in vitro detected by different methods of serum factor assay.—J. Immunology, 1974, 12, N 2, p. 439—443.
62. *Lanman J. T.* Transplantation immunity mammalian pregnancy: mechanisms of fetal protection against immunologic rejection.—J. Pediatr., 1965, 66, N 3, p. 525—540.



63. *Hellström J., Hellström K., Allison A.* Neonatally induced allograft tolerance may be mediated by serum-borne factors.— *Nature*, 1971, 230, N 5328, p. 49—51.
64. *Chaiuat G.* Rôle des anticorps facilitants dans la grossesse et le prise des tumeurs.— *Bull. Cancer*, 1976, 63, N 2, p. 261—268.
65. *Красковский Г. В.* Иммунологические основы раковой анергии. Минск: Наука и техника, 1970. 264 с.
66. *Skurzak H. M., Klein E. et al.* Synergistic or antagonistic effect of different antibody concentrations on in vitro lymphocyte cytotoxicity in the Moloney sarcoma virus system.— *J. Exp. Med.*, 1972, 135, N 4, p. 997—1002.
67. *Говалло В. И.* О взаимоотношениях сывороточных и клеточных показателей иммунитета при беременности.— *Акушер. и гинекология*, 1975, № 1, с. 12—16.
68. *Than G. H., Csaba I. F., Szabo D. G. et al.* Quantitative immunological study of pregnancy-associated  $\alpha_2$ -globulin antigen.— *Vox Sang. (Basel)*, 1976, 30, N 2, p. 134—138.
69. *Lewin R.* Suggestive evidence that «blocking antibodies» are antigens.— *New Sci.*, 1973, 57, N 834, p. 417—421.
70. *Currie G. A., Basham C.* Serum mediated inhibition of the immunological reactions of the patient to his own tumour: a possible role for circulating antigen.— *Brit. J. Cancer*, 1972, 26, N 6, p. 427—438.
71. *Laux D., Lausch R. N.* Reversal of tumor-mediated suppression of immune reactivity by in vitro incubation of spleen cells.— *J. Immunol.*, 1974, 112, N 5, p. 1900—1908.
72. *Wong A., Mankovitz R., Kenedy J. C.* Immunosuppressive and immunostimulatory factors produced by malignant cell in vitro.— *J. Cancer*, 1974, 13, N 4, p. 530—543.
73. *Абелев Г. И.* Эмбриогенные антигены в опухолях — анализ на экспериментальных моделях.— В кн.: Биологические аспекты злокачественного роста. Тез. докл. выезд. сессии АМН СССР. Таллин, 1977, с. 3—5.
74. *Петров Р. В., Хаитов Р. М.* Роль Т- и В-лимфоцитов при развитии злокачественных опухолей.— Там же, с. 41—43.
75. *Russell D. H.* Polyamines in growth-normal and neoplastic.— In: *Polyamines in Normal and Neoplastic Growth*. New York, 1973, p. 1—13.
76. *Уманский Ю. А., Якименко Л. В., Бердинских Н. К., Хоменко А. К.* Иммунодепрессивное действие полиаминов.— *Докл. АН СССР*, 1979, 245, № 5, с. 1272—1275.
77. *Medawar P. B.* Some immunological and endocrinological problems raised by evaluation of viviparity in vertebrates.— *Soc. Exp. Biol.*, 1953, 7, p. 370—389.
78. *Kasakura S.* Is cortisol responsible for inhibition of MLC reactions by pregnancy plasma?— *Nature*, 1973, 246, N 5434, p. 496—497.
79. *Jones W. R., Laye M. D.* Investigation of a possible immunosuppressive role for human chorionic gonadotrophin in human pregnancy.— В кн.: Иммунология размножения. София, 1973, с. 665—678.
80. *Odell W. D.* Glycopeptide hormones and neoplasms.— *N. Engl. J. Med.*, 1977, 297, N 1, p. 609—610.
81. *Shields R.* Gene derepression in tumours.— *Nature*, 1977, 269, N 5631, p. 752—753.
82. *Stein-Werblowsky R.* Anergy in pregnancy and malignant disease: the role of the immunosuppressive  $\alpha$ -globulin.— *Oncology*, 1975, 32, N 3—4, p. 196—200.
83. *Дильман В. М.* Синдром канкрофилии: раковая клетка, факторы риска развития опухоли и организм.— В кн.: Организация противораковой борьбы, профилактика злокачественных опухолей. Л., 1976, с. 63—75.
84. *Todaro G. J., Huebner R. J.* The viral oncogene hypothesis: New evidence.— *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1972, 69, N 6, p. 1009—1015.
85. *Vincent R. N., Mukherjee B. B., Morby P. M., Bartok K.* Changes in transcription of endogenous type-C virus genome during mouse liver regeneration.— *J. Gen. Virol.*, 1976, 33, p. 411—419.
86. *Kalter S. D., Heberling R. L., Helmke R. J. et al.* A comparative study on the presence of C-type viral particles in placentas from primates and other animals.— In: *Comparative Leukemia Research*. Tokyo: Univ. Tokyo Press, 1975, p. 391—401.
87. *Fowler A. K., Strickland J. E., Konttab N. M., Heliman A.* RNA tumor virus expression in mouse uterine tissue during pregnancy.— *Biol. Reprod.*, 1977, 16, p. 344—348.
88. *Huebner R. J., Sarma P. S., Kelloff G. J. et al.* Immunological tolerance to RNA tumor virus genome expressions: significance to tolerance and prenatal expression in embryogenesis and tumorigenesis.— *Ann. New York Acad. Sci.*, 1971, 181, p. 246—271.
89. *Girardi A. J., Reppucci P., Dierlam R. et al.* Prevention of simian virus 40 tumors by hamster fetal tissue: influence of parity status of donor females on immunogenicity of fetal tissue and on immune cell cytotoxicity.— *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1971, 68, N 8, p. 1748—1752.
90. *Clarce C.-C. A.* Rh and isoimmunization. Summary of workshop held at the 2nd International Congress of immunology at Brighton, England, in July 1974.— *Vox Sang. (Basel)*, 1975, 28, N 5, p. 406—408.
91. *Семеновский А. В.* О химиотерапии трофобластической болезни.— *Вопр. онкологии*, 1974, 20, № 2, с. 93—96.
92. *Вендров Е. Л.* Влияние однократной и многократной беременностей на частоту возникновения первичных опухолей, вызванных вирусом SV40 у сирийских хомячков.— *Бюл. эксперим. биол. и медицины*, 1977, № 11, с. 595—597.
93. *Броновицкий А. Ю., Лемешонок Л. С.* Воздействие антисывороток к тканям различных стадий эмбриогенеза на клетки асцитной гепатомы 22a и развитие опухоли у мышей СЗН/Sp.— *Докл. АН БССР*, 1975, 19, № 9, с. 847—850.
94. *Pottathil R., Meier H.* Antitumor effects of RNA isolated from murine tumors and embryos.— *Cancer Res.*, 1977, 37, N 9, p. 3280—3286.
95. *Ambrose K. R., Anderson N. G., Coggin J. H.* Interruption of SV40 oncogenesis with human foetal antigen.— *Nature*, 1971, 233, N 5316, p. 194—195.
96. *Вардосанидзе Э. Ш., Меунариш В. В., Серебряков В. Ш., Копилашвили Г. С.* Изучение способности эмбриональных антигенов создавать трансплантационную резистентность в отношении опухоли, индуцированной аденовирусом человека.— *Сообщ. АН ГССР*, 1972, 68, № 3, с. 717—719.
97. *Berman L. D.* The SV40 S-antigen, a carcinoembryonic-type antigen of the hamster?— *Int. J. Cancer*, 1972, 10, N 2, p. 326—330.
98. *Sjogren H. O.* Neuere Erkenntnisse über immunologische Kontrollmechanismen des Tumorwachstums.— *Schweiz. Med. Wschr.*, 1972, 102, N 33, S. 1152—1154.

Институт проблем онкологии Поступила  
им. Р. Е. Кавецкого АН УССР, Киев 19.06 1980 г.

V. B. Vinnitsky

#### ON NATURE OF ORGANISM TOLERANCE TO TUMOUR

#### Summary

The paper presents data available in literature on common properties of immature cells appearing themselves

in an organism during embryogenesis, carcinogenesis and reparative regeneration. These processes are characterized by the development of temporary tolerance to the organism's own immature cells bearing stage-specific antigens and being immunogenic for the organism itself. It is supposed that there are common mechanisms protecting immature cells of different genesis from a damaging effect of immunocompetent cells. Normally the functioning of self-defence mechanisms stops either due to cell differentiation (the final stage of regenera-

tion) or under the action of the deblocking immune mechanisms and the development of sensibilization to embryonic cells in the postnatal period. Malignant cells being permanently immature, do not lose the self-defence mechanism which favours their unrestricted development in an organism. Ways are discussed for surmounting the organism's tolerance to malignant cells

R. E. Kavetsky Institute for Oncology Problems,  
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev