

Oncogerminative Hypothesis of Tumor Development
ISSN 0204-3564. Experimental Oncology, 1989, 11, 6.

УДК 616—006.6+616—033.2—092.9:618.2

В. Б. ВИННИЦКИЙ

**Онкогерминативная гипотеза
опухолевого роста**

На основе законов биологии развития предложена оригинальная гипотеза опухолевого роста, согласно которой в клетке при малигнизации происходит дерепрессия части генома герминативной клетки определяющей ее фенотипическое свойство: потенциальную иммортальность, реализуемую при прохождении клеткой жизненного цикла. Предположено, что фенотипическое свойство малигнизированной клетки — потенциальная иммортальность также реализуется в процессе прохождения ею жизненного цикла.

Учение о взаимоотношениях опухоли и организма, которое в настоящее время является неотъемлемой частью онкологической науки, разработано Р. Е. Кавецким в 30-х годах [1]. Им было сфор-

мулировано представление о «раковой диспозиции» организма, предложены для изучения возможные механизмы взаимодействия опухоли и организма [2]. В настоящее время накоплено огромное количество данных по этой проблеме и, как нам кажется, имеются необходимые предпосылки для того, чтобы предпринять новую попытку к осмыслению биологической природы взаимодействия организма и опухоли. Однако такая попытка не приведет к ощутимому прогрессу в изучении этой проблемы без осмысления биологической природы феномена злокачествен-

ного роста. Мы предлагаем для рассмотрения онкогерминативную гипотезу опухолевого роста, которая, по нашему мнению, будет способствовать переходу от описательности тех или иных эмбриональных свойств, особенностей поведения малигнизированной клетки и констатации гетерогенности состава клеточной популяции опухоли к анализу биологической природы злокачественной клетки и опухоли на основе современных достижений биологии развития, эмбриологии и генетики. Онкогерминативная гипотеза опухолевого роста основывается на традиционном представлении о малигнизации клетки и развитии опухоли как многостадийных процессах. Первая стадия малигнизации соматической клетки, вне зависимости от природы инициирующего канцерогенного фактора, завершается ее иммортализацией и формированием опухолевого фенотипа клетки. Механизм иммортализации клетки остается неизвестным. Однако успехи, достигнутые в последнее время при изучении генетических аспектов опухолевого роста, позволяют предположить главенствующую роль онкогенов в этом механизме [3—5]. Иммортальность или способность к неограниченному воспроизводству является основным сущностным свойством малигнизированных клеток, отличающим их от нормальных соматических клеток. Это свойство связано с особенностью стволовой субпопуляции злокачественных клеток, доля которых при длительном культивировании или при перевивке не уменьшается, как в популяции нормальных клеток, а сохраняется постоянной и даже может возрастать при опухолевой прогрессии [6—8]. Полагаем, что объяснение биологической сущности явления иммортализации является ключевым звеном для раскрытия природы как малигнизированной клетки, так и развившейся из нее опухоли. Поэтому остановимся более подробно на анализе этого явления.

Потенциально бессмертными являются все *Protozoa*, у *Metazoa* свойством иммортальности обладают только герминативные клетки. Следовательно, смысливая феномен иммортальности малигнизированных соматических клеток, логично допустить, что в результате де- или дисдифференцировки опухолевая клетка приобретает одно из сущностных свойств либо *Protozoa*, либо герминативных клеток *Metazoa*. Однако допущение, что в результате изменения уровня дифференцировки злокачественная клетка становится подобной одноклеточным организмам, противоречило бы закону необратимости эволюции Л. Долло и биологическим законам, согласно которым рекапитуляция клетки возможна только в пределах данного генотипа. Процесс рекапитуляции всегда начинается с генетических изменений, которые реализуются в фенотипе. Фенотипическое свойство иммортальности присуще только злокачественным и герминативным клеткам. Следовательно, единственная возможность для соматической клетки приобрести свойство иммор-

тальности — дерепрессия в ней части фенотипических свойств герминативной клетки. На наш взгляд, этот вывод весьма важен, так как на его основе становится возможным объяснить феномен малигнизации.

Если в генетике вопрос о возможности возврата соматических клеток к состоянию «непрерывной линии половых клеток» был связан больше с академическим спором о возможности наследования приобретенных в онтогенезе признаков [9], то в онкологии он приобретает принципиальное значение, так как положительное решение этого вопроса позволяет по-новому объяснить такие явления, как наличие дифференцированных клеток в гетерогенной популяции опухолевых клеток [10, 11], эпигеномность механизмов формирования опухолевого фенотипа [11, 12], эктопическую «эмбрионализацию» опухолевых клеток, включая их иммортализацию [7, 13].

Процесс злокачественной трансформации соматической клетки, в результате которой последняя приобретает некоторые фенотипические свойства герминативной клетки, подчинен, по-видимому, тем же закономерностям, которые определяют дивергентную дифференцировку клеток в онтогенезе. В процессе реализации генетической программы онтогенеза развитие клеток зависит от относительно небольшого числа регуляторных генов, несущих функции переключателей между альтернативными состояниями клетки или путями ее дифференцировки [14]. Регуляторные гены, действуя как переключатели, определяют, по какому из двух альтернативных путей пойдет данная клетка или группа клеток.

Начальные стадии онтогенеза характеризуются развитием из полипотентной зиготы трех типов клеток, из которых образуются три типа тканей: соматическая ткань эмбриона, внезародышевые ткани и герминативная ткань. В основе такой дивергентной дифференцировки лежит включение трех основных программ развития клеток: программы соматических клеток эмбриона, программы клеток внезародышевых тканей, программы клеток герминативной ткани. Развитие эмбриона завершается заселением его семенников (яичников) герминативными клетками и обособлением его от внезародышевых тканей. После полового созревания нового организма герминативные клетки могут вновь осуществить свой жизненный цикл. Следовательно, важнейшей фенотипической особенностью герминативной клетки является то, что ее потенциальное бессмертие реализуется не по линейной схеме клетка → клетка → клетка... и т. д., а через механизм прохождения жизненного цикла. Жизненный цикл герминативных клеток у высокоорганизованных многоклеточных является единственным механизмом, обеспечивающим их потенциальную иммортальность. Этот закон чрезвычайно важен для понимания биологической сущности развития опухоли из трансформированной клетки.

Важнейшим событием при малигнизации соматической клетки является частичное переключение ее программы на программу герминативной клетки и образование таким образом онкогерминативной клетки. Онкогерминативная клетка, развившаяся в результате малигнизации дифференцированной соматической клетки, принципиально не может обладать всеми функциями полипотентной зародышевой клетки, так как процесс онтогенеза состоит в последовательном распределении цитоплазмы яйца между клетками, которое сопровождается постепенным сужением морфогенетических потенций этих клеток [14].

Таким образом, первый этап онкогенеза завершается формированием потенциально злокачественной клетки. Свойства злокачественности она может реализовать только через создание морфологической структуры — опухоли, что составляет сущность следующего этапа онкогенеза.

Принципиальным представляется вопрос о том, по каким биологическим законам происходит развитие злокачественного новообразования. Возможны два варианта. В соответствии с первым образование опухоли может происходить при размножении онкогерминативных клеток, которое осуществляется по линейной схеме: клетка → клетка → клетка... и т. д., т. е. примерно так, как происходит образование тканей в онтогенезе либо их регенерация в зрелом организме из камбиальных клеток. Однако, если предполагается такой путь образования опухоли, то не представляется возможным объяснить ее биологические свойства: гетерогенность клеточной популяции, способность к имплантации, инвазивному росту, метастазированию, аутокринной секреции факторов роста, постоянство проявлений эмбрионализации, близость или полную идентичность антигенного, изоэнзимного спектра тканям плаценты и эмбриона. Уже указывалось, что единственная возможность для соматической клетки приобрести свойство иммортальности заключается в депрессии части генома потенциально бессмертной герминативной клетки. Эта часть генома определяет, по-видимому, наиболее консервативные свойства герминативной клетки. Эти свойства оказались столь эволюционно консервативными, что, в то время как морфология стадий развития эмбрионов и взрослых особей претерпела глубокие изменения, организация яиц и их дробление оставались упорно сходными [14]. Логично предположить, что эволюционно древнее свойство потенциальной иммортальности, депрессированное в онкогерминативных клетках, также реализуется при прохождении этими клетками жизненного цикла, этапом которого является образование злокачественной опухоли (рис. 1).

Можно предложить следующую формулировку для определения малигнизированной клетки: малигнизированной является онкогерминативная

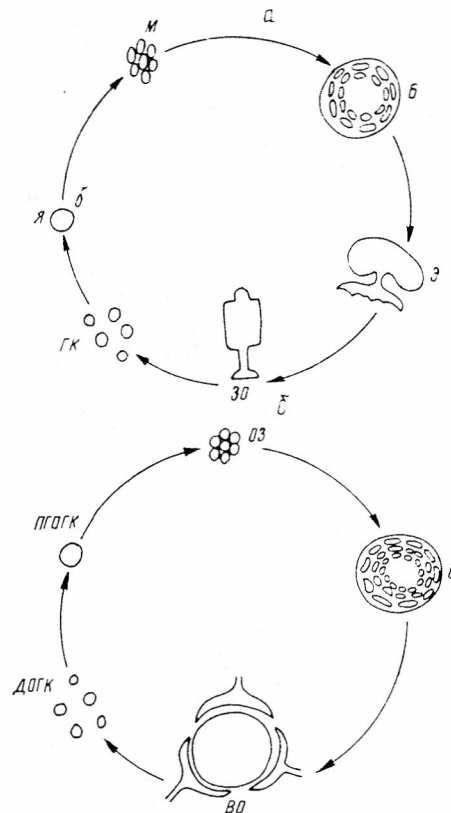


Рис. 1. Схема жизненных циклов герминативной (а) и онкогерминативной (б) клеток:

Я — яйцеклетка; М — морула; Б — бластоциста; Э — эмбрион; ЗО — зрелый организм; ГК — герминативные клетки; ПГОГК — партеногенетическая онкогерминативная клетка; ОЗ — опухолевый зачаток; О — онкосфероид; ВО — васкуляризированная опухоль; ДОГК — дезагрегированные онкогерминативные клетки.

клетка, в которой функционирует часть генома герминативной клетки и которая обладает основным фенотипическим свойством последней — способностью реализовать свою потенциальную иммортальность путем осуществления жизненного цикла.

Во втором этапе онкогенеза (образование опухоли) можно выделить четыре стадии. На первой происходит партеногенетическое размножение онкогерминативной клетки, вторая заключается в образовании и созревании онкосфероида. Сущность третьей стадии — развитие из онкосфероида тканей опухолевого зачатка, содержащего три типа клеток: онкогерминативные (стволовые), онкотрофобластические и онкосоматические. На четвертом этапе происходит дезагрегация онкогерминативных клеток, которая манифестируется диссеминацией и образованием метастазов. Метастатическая онкогерминативная клетка снова проходит стадии партеногенетического размножения, формирования онкосфероида, формирования и развития тканей метастатического опухолевого зачатка, содержащих онкогерминативные, онкотрофобластические и онкосоматические клетки. Снова может произойти дезагрегация онкогерминативных клеток, кото-

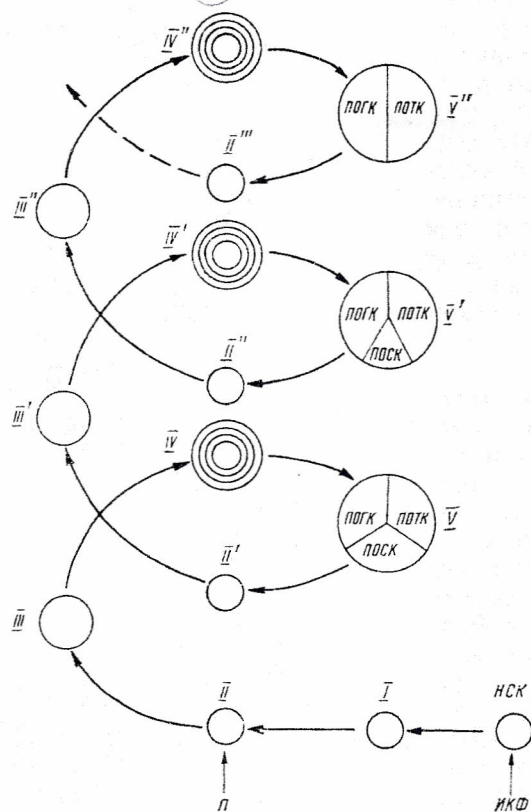


Рис. 2. Схема образования злокачественной опухоли и опухолевой прогрессии:

НСК — нормальная соматическая клетка; ИКФ — иницирующий канцерогенный фактор; П — промотор; ПОГК — популяция онкогерминативных клеток; ПОТК — популяция онкотрофобластических клеток; ПОСК — популяция онкосоматических клеток; I — иницированная онкогерминативная клетка, подготовленная к трансформации; II — трансформированная онкогерминативная клетка; III — партеногенетическое размножение онкогерминативной клетки; IV — многоклеточный онкосфероид; V — первичная опухоль; IV', IV'' — дезагрегированные метастатические онкогерминативные клетки; I', I'', I''' — партеногенетическое размножение дезагрегированных (метастатических) онкогерминативных клеток; IV', IV'' — вторичные многоклеточные онкосфероиды; V', V'' — вторичные (метастатические) опухоли.

рые могут дать начало новому циклу развития метастазов. При этом доля наиболее дифференцированных онкосоматических клеток в тканях метастатических опухолей может прогрессивно уменьшаться, что и составляет, по нашему мнению, сущность опухолевой прогрессии (рис. 2).

Попытаемся обосновать существование каждой из описанных стадий онкогенеза. При неполном размножении герминативная клетка начинает свой жизненный цикл партеногенетическим размножением. Онкогерминативная клетка также приступает к партеногенетическому размножению в начале жизненного цикла. При этом и та и другая клетка реализует эволюционно более древний способ размножения, чем половой. Согласно С. Д. Мейнард [15], партеногенетический способ размножения, имеющий двукратное преимущество по сравнению с половым, возник около 3 млрд. лет назад, а половое размножение у эукариот — примерно 1 млрд. лет назад. Пар-

теногенетический способ образования злокачественных опухолей из эмбриональных тканей в настоящее время доказан [16, 17]. По мнению некоторых исследователей [18, 20], отдельные этапы развития опухолей другого гистогенеза также имеют общие черты с партеногенетическим активацией яйцеклетки. Партеногенетическое размножение онкогерминативной клетки, составляющее сущность первой стадии онкогенеза, завершается формированием и развитием онкосфероидов (вторая стадия онкогенеза). Многоклеточные сфероиды могут образовывать *in vitro* нормальные эмбриональные, фетальные и постнатальные клетки и клетки злокачественных опухолей. В отличие от многоклеточных сфероидов образованных из злокачественных клеток (такие образования получили название онкосфероидов), сфероиды из нормальных клеток не достигают больших размеров, практически не растут в культуре тканей и при подкожной прививке не дают начало образованию опухолей [21, 22]. Особенности морфогенеза сфероидов определяются морфогенетическими потенциями составляющих их клеток. Из нормальных клеток, полученных методом дезагрегации тканей щитовидной железы, печени, гипофиза, образовывались сфероиды, которые синтезировали соответствующие тиреоидные и гипофизарные гормоны и по своей морфологической структуре были весьма похожими на исходные ткани [22].

Клетки дезагрегированных тканей тератокарциномы образуют *in vitro* многоклеточные сфероиды или эмбриональные тельца [23]. Отличительной их чертой является большое количество морфологических структур разной степени дифференцировки, формирующихся из трех зародышевых листков и характерных для ранних стадий развития яйца. Подкожная прививка эмбриональных телец сопровождалась, как правило, развитием тератокарцином или тератом.

Mintz, Illmensee [24] диссоциировали зародыши мышей на стадии морулы *in vitro*, а затем объединяли клетки двух зародышей, различающихся по генам окраски шерсти. В культуре происходила агрегация этих клеток, образование химерной морулы и бластоцисты. Последняя представляла, по сути, многоклеточный гибридный сфероид, развившийся из агрегированных клеток двух ранних эмбрионов. Если гибридные бластоцисты имплантировали в матку приемной матери, то у нее рождалось здоровое потомство химерных мышей. Если же нормальный ранний зародыш имплантировали в эктопические места, то наблюдалось беспорядочное развитие такого зародыша и он превращался в солидную опухоль.

Схематизируя процесс образования многоклеточных сфероидов разными клетками, можно сделать следующее заключение. В результате полового или партеногенетического размножения яйцеклетки из нее образуется многоклеточный

сфероид — бластоциста. При имплантации бластоцисты в матку реципиента развивается нормальный плод, а при трансплантации в эктопические места — злокачественная эмбриональная опухоль. При партеногенетическом размножении онкогерминативной клетки развивается многоклеточный онкосфероид, который при трансплантации в ткани реципиента дает начало опухолевому росту. При размножении нормальных клеток *in vitro* они могут формировать многоклеточные агрегаты, которые в культуре тканей практически не растут и при трансплантации в ткани реципиента не дают начала опухолевому росту. По нашему мнению, онкосфероид по своим свойствам гораздо ближе к бластоцисте, так как оба они являются источниками развития новообразований — опухоли и эмбриона. Существенно также то, что многоклеточные сфероиды регулярно обнаруживаются в тканях опухоли, растущих *in vivo*, в то время как многоклеточные сфероида нормальных клеток в тканях не выявлены [22, 25].

Способность образовывать многоклеточные сфероиды объясняется законами синергетики и относится, по-видимому, к основным древнейшим, а поэтому наиболее эволюционно консервативным свойствам *Metazoa*. По мнению К. Вилли, В. Детье [26], оплодотворенное яйцо можно сравнить с одноклеточным жгутиковым предком всех живых существ, а стадию бластулы — с колониальным простейшим или шаровидным многоклеточным организмом, от которого, возможно, произошли все *Metazoa*. Это положение соответствует «биогенетическому закону» Геккеля. Для доказательства его справедливости обычно приводится схема сравнения последовательных стадий эмбрионального развития рыбы, цыпленка, свиньи и человека. Эта схема оказалась настолько иллюстративной и так много раз воспроизводилась в разных учебниках по биологии и эмбриологии, что постепенно создалось ложное впечатление, будто она полностью отражает всю сущность формулы «онтогенез повторяет филогенез». Однако на этой схеме сравниваются эмбрионы поздних стадий развития. Онтогенез же начинается с дробления оплодотворенной яйцеклетки, прохождения стадий морулы бластулы, бластоцисты, из которой после имплантации развиваются зародышевая, внезародышевая и герминативная ткани. Через эти стадии развития проходят зародыши практически всех видов *Metazoa*. По мнению Iacob [27], эволюция действует путем «перелицовки» старого. Структуры не появляются *de novo*, эволюция предпочитает создавать новшества, видоизменяя уже существующие структуры. К таким эволюционно древним структурам и относятся, по-видимому, морфологические образования, характерные для самых ранних стадий развития оплодотворенной яйцеклетки.

Описанные биологические закономерности поз-

воляют допустить, что первые эволюционно консервативные стадии размножения полипотентной эмбриональной клетки и онкогерминативной клетки принципиально схожи. Это сходство сохраняется до образования многоклеточных структур — бластоцисты и онкосфероиды и их васкуляризации. В постваскуляризационную стадию развития бластоцисты и онкосфероиды принципиальные различия между ними стремительно нарастают. В первом случае наблюдается развитие упорядоченных формообразовательных процессов и дифференцировка тканей, во втором — происходит рост и увеличение васкуляризованного онкосфероиды в размерах и не происходит никаких новых морфообразовательных процессов.

Согласно современным представлениям, онкосфероид, полученный *in vitro*, является микро-моделью растущей *in vivo* опухоли в аваскулярной стадии ее развития [22, 25]. Этот вывод подтверждается данными об идентичности основных свойств онкосфероиды и опухолевого узла — гетерогенности клеточной популяции, способности к трехмерному росту, пролиферативному градиенту, кинетике роста, образованию экстрацеллюлярного матрикса, содержанию глюкозы, кислородному режиму тканей, наличию некротической зоны в центре, идентичности антигенного состава, способности секреции факторов ангиогенеза и других ростовых факторов [22, 25]. Сфероидообразование является обязательной стадией развития опухоли, которая идентична аваскулярной стадии [28, 29].

Исходя из онкогерминативной гипотезы опухолевого роста, положение, согласно которому между онкосфероидом и опухолью нет принципиальных различий, кроме роста последней в условиях васкуляции, наполняет конкретным содержанием известную формулу Potter [30] «онкогенез есть блокированный онтогенез» — при онкогенезе онтогенез блокирован на стадии пародированной бластоцисты — онкосфероиды. С момента установления анатомического контакта онкосфероиды с тканями организма — его васкуляризации начинается третья стадия опухолевого процесса — интенсивный локальный рост опухоли.

Значительный интерес представляет анализ схожих механизмов, обеспечивающих трофику раннего эмбриона и опухоли. Развитие зародышей млекопитающих, предшествующее их имплантации, приводит к образованию бластоцисты — полой структуры, состоящей из клеток двух типов: клеток трофобласта, покрывающих зародыш снаружи, и внутренней клеточной массы, располагающейся в полости, ограниченной трофобластом. Из трофобласта развивается плацента, а из внутренней клеточной массы — внезародышевые оболочки и сам зародыш. Оказалось, что в зародышах млекопитающих, в отличие от низкоорганизованных животных, например амфи-

бий, предетерминированные участки цитоплазмы делящейся яйцеклетки не играют никакой роли в дифференцировке бластомера; она определяется только его местоположением в ранней бластоцисте. Клетка, оказавшаяся снаружи, становится частью трофобласта, а клетка, попавшая внутрь, развивается во внутреннюю клеточную массу [31]. При переносе меченых бластомеров во внутренние или наружные участки немеченых зародышей оказалось, что эти бластомеры дифференцировались в трофобласт или внутреннюю клеточную массу в соответствии со своим положением [32]. При патологическом развитии бластоцисты она может не иметь внутренней клеточной массы (трофобластический пузырек), но будет иметь наружный слой клеток, которые всегда будут профобластическими.

Онкогерминативная клетка при прохождении жизненного цикла образует морфологические структуры, напоминающие образования раннего зародышевого развития (рис. 1). К ним относится многоклеточный сфероид, состоящий, как правило, из трех четко определяемых клеточных зон, окружающих полость, в которой находятся некротизированные клетки. По своим размерам онкосфероид вполне сопоставим с опухолевым зачатком аваскулярной стадии развития. Считается, что васкуляризация онкосфероида начинается по достижении им 1—3 мм в диаметре [25, 28]. Согласно онкогерминативной гипотезе, онкосфероид формируется по законам развития бластоцисты. Следовательно, клетки, расположенные в наружном слое онкосфероида, должны обладать функциями трофобластических. В некоторых типах опухолей, происходящих, например, из эмбриональных и герминативных тканей, наличие трофобластических клеток доказано [17, 19, 23]. Присутствие таких клеток в других типах опухолей менее очевидно. Имеются косвенные доказательства наличия в опухолях клеток, выполняющих роль трофобластических. Эти доказательства базируются на постоянном обнаружении в опухолях белков, изоэнзимов, факторов роста, характерных для плодной части плаценты [33, 34].

Трофобластические клетки на этапе имплантации бластоцисты и поверхностно расположенные клетки опухоли обладают инвазивными свойствами, а также хорошо выраженной способностью лизировать ткани организма и фагоцитировать разрушенные клетки. При искусственном культивировании бластоцисты ее гигантские трофобластические клетки способны инвазировать и растворять не только одновременно культивируемые другие ткани, но и клетки самого зародыша [35]. Этот факт поразительно напоминает способность онкосфероидов к инвазии в другие ткани при совместном культивировании [36]. Одним из основных свойств онкосфероида и опухоли является гетерогенность их клеточного состава. Полагают, что фракция стволовых опухолевых

клеток в солидных опухолях и онкосфероидах составляет менее 1% [25]. Имеются многочисленные данные о наличии в злокачественных опухолях клеток, находящихся на разных стадиях дифференцировки [37—40]. Несмотря на попытки объяснить это свойство, загадка гетерогенности опухолевых клеток остается до настоящего времени не решенной.

С позиции онкогерминативной гипотезы опухолевого роста, факт гетерогенности популяции клеток объясняется дивергентной дифференцировкой клеток, образующихся из онкогерминативной клетки при партеногенетическом размножении и прохождении ею жизненного цикла. При этом в фенотипический «репертуар» онкогерминативной клетки входит ее способность к образованию многоклеточных структур, состоящих, по крайней мере, из трех видов клеток: онкогерминативных, онкотрофобластических и онкосоматических. Они являются пародированными аналогами соответствующих нормальных эмбриональных клеток. Злокачественность опухоли будет определяться наличием в ней онкогерминативных или стволовых опухолевых клеток и онкотрофобластических клеток. Дифференцированные клетки, повсеместно наблюдаемые в опухолях, представлены, по-видимому, онкосоматическими клетками. Наличие последних в основном определяет гистологический тип опухоли. Для доказательства приведенных положений рассмотрим некоторые данные о свойствах различных клеток тератокарцином.

Считается, что стволовыми клетками тератокарцином являются эмбриокарциномные клетки (ЕС-клетки). Они по своим биохимическим свойствам и ультраструктуре поразительно напоминают полипотентные эмбриональные клетки (ЕК-клетки) эпибласта, которые являются, в частности, предшественниками линии половых клеток [41, 42]. Именно ЕК-клетки при пересадке в эктопические места служат источником тератокарцином [42]. По данным А. П. Дыбана [43], в нормальном эмбриогенезе ЕК-клетки существуют короткое время, составляя незначительную долю клеточной популяции эпибласта той стадии развития (5,5—6,5 суток), пока из последнего еще не выделились definitive зародышевые листки. По мнению автора, непродолжительное существование в эпибласте ЕК-клеток является одним из проявлений процесса, предотвращающего преобразование зародыша в тератокарциному. ЕК-клетки служат источником ЕС-клеток двух типов: нуллипотентных, не способных вступать в цитодифференцировку, и мультипотентных, часть из которых *in vitro* сохраняет свойства полипотентных ЕС-клеток, а часть может дифференцироваться в клетки definitive тканей, не являющихся злокачественными [23, 44].

Приведенные данные о наличии в тератокарциномах разных популяций клеток с широким диа-

пазоном свойств — от стволовых полипотентных ЕС-клеток до высокодифференцированных клеток дефинитивных тканей, по нашему мнению, подтверждают положения предлагаемой гипотезы о существовании в опухолях стволовых полипотентных онкогерминативных и онкосоматических клеток. Остается неизвестным, каким нормальным предшественникам (ЕК-клеткам эпибласта, первичным половым клеткам или др.) принадлежит фенотипический «репертуар» свойств, эктопически дерепрессированный в малигнизированной соматической клетке. Полагаем, что выяснение этого вопроса будет иметь принципиальное значение не только для экспериментальной онкологии, но и для биологии развития. Согласно предложенной гипотезе, злокачественная опухоль представляет собой новообразование с гетерогенным клеточным составом, развившееся из иммортальной онкогерминативной клетки при партеногенетическом размножении и осуществлении жизненного цикла. Другими словами, опухоль представляет собой пародированный эмбрион, остановившийся в развитии на стадии пародированной бластоцисты. Биологические особенности опухоли во многом зависят от соотношения в ней онкогерминативных, онкотрофобластических и онкосоматических клеток.

Сущность четвертой стадии опухолевого процесса составляет образование метастазов. По нашему мнению, метастатический потенциал опухоли определяется в основном наличием онкогерминативных клеток. Это допущение становится понятным, если вспомнить, что герминативная ткань является обязательным продуктом развития яйцеклетки при ее половом или партеногенетическом развитии. Свойством герминативных клеток, развившимся в филогенезе и наблюдаемом в онтогенезе, является способность к агрегации и формированию герминативной ткани с последующей ее дезагрегацией на герминативные клетки в период эмбрионального развития, непосредственно предшествующий миграции этих клеток от желточного мешка в гонады эмбриона. Это фенотипическое свойство герминативных клеток является эволюционно древним и постоянно наблюдается у животных, стоящих на разных ступенях эволюционного развития. Согласно нашей гипотезе, способность к дезагрегации является фенотипическим свойством онкогерминативных клеток и будет проявляться в организме процессом метастазирования. Метастатическая онкогерминативная клетка, оседая в тканях организма, может снова осуществить жизненный цикл, что приведет к формированию метастатической опухоли. Последняя, в свою очередь, может быть источником метастатических онкогерминативных клеток и развития новых метастатических очагов. По мере уменьшения доли онкосоматических клеток в метастатических опухолях их злокачественность возрастает. Процесс «вымывания» онкосоматических

клеток при развитии метастатических опухолей лежит в основе опухолевой прогрессии. Крайним вариантом опухолевой прогрессии являются недифференцированные опухоли, которые состоят, по-видимому, в основном из онкогерминативных и онкотрофобластических клеток (рис. 2).

По нашему мнению, предложенная онкогерминативная гипотеза объясняет биологическую природу феномена развития злокачественных опухолей и позволяет сделать важные выводы. Обнаружение общей природы бластоцисты и онкосфероиды делает понятным феномен толерантности организма к развивающемуся новообразованию, так как эта толерантность филогенетически обусловлена. С позиций онкогерминативной гипотезы, становятся объяснимыми многочисленные данные об общности маркеров опухолей и эмбриональных тканей, о неоднозначном влиянии беременности на рост опухоли, о возможности ингибции опухолевого роста при иммунизации организма тканями плаценты и эмбриона и введением антисывороток к маркерам беременности [45, 46]. Важный вывод заключается в том, что познание физиологически контролируемых механизмов имплантации бластоцисты, инвазивного роста клеток трофобласта, миграционных свойств герминативных клеток, модифицирующего влияния развивающегося эмбриона на нейрогуморальный, метаболический, иммунный статус организма, развития реверсивных реакций организма на заключительной стадии беременности, направленных на изгнание плода, элиминацию трофобластических клеток из организма, восстановление нейрогуморального и иммунного статуса, явится основой для разработки принципиально новых способов противоопухолевых воздействий.

В заключение хотелось бы привести слова *Oberling* [47], сказанные почти полвека назад: «В один прекрасный день мы обнаружим, возможно это будет одной из ироний природы, насколько рак, ответственный за бесчисленное количество смертей, неразрывно связан с жизнью».

1. *Кавецкий Р. Е.* Роль активной мезенхимы в диспозиции организма к злокачественным новообразованиям. — Киев: Изд-во АН УССР, 1938. — 180 с.
2. *Кавецкий Р. Е.* Взаимодействие организма и опухоли. — Киев: Наук. думка, 1977. — 235 с.
3. *Сейц И. Ф., Князев П. Г., Федоров С. Н.* Онкогены. Происхождение, распространение, структура и функции в канцерогенезе // Вопросы онкологии. — 1982. — 28, № 10. — С. 95—114.
4. *Эренпрейс Я. Г.* Современные концепции опухолевого роста. — Рига: Зинатне, 1987. — 120 с.
5. *Мустафин А. М., Халдеев В. В.* Онкогены и трансформация клеток // Вопросы онкологии. — 1983. — 29, № 7. — С. 115—120.
6. *Вахтин Ю. Б.* Популяционный подход к изучению клеточных культур // Биология клетки в культуре. — Л.: Наука, 1984. — С. 255—274.
7. *Михельсон В. М.* Строение клеточных культур // Там же. — С. 235—254.
8. *Игнатова Т. И.* Трансформация клеток // Там же. — С. 101—194.

9. Вольф Э. Идея о непрерывности линии половых клеток и возражения против нее // Происхождение и развитие половых клеток в онтогенезе позвоночных и некоторых групп беспозвоночных. — Л.: Медицина, 1968.— С. 314—326.
10. Фридлянская И. И. Постоянные клеточные линии, дифференцирующиеся in vitro // Биология клетки в культуре.— Л.: Наука, 1984.— С. 50—100.
11. Эренпрейс Я. Г. Морфогенетические потенции опухолевых клеток // Эксперим. онкология.— 1984.— 6, № 3.— С. 11.
12. Оленов Ю. М. Проблемы молекулярной генетики.— Л.: Наука, 1977.— 202 с.
13. Виницкий В. Б. О природе толерантности организма к опухоли // Эксперим. онкология.— 1981.— 3, № 2.— С. 3—12.
14. Рэфф Р., Кофмен Т. Эмбрионы, гены и эволюция.— М.: Мир, 1986.— 402 с.
15. Мейнард С. Д. Эволюция полового размножения.— М.: Мир, 1981.— 271 с.
16. Stevens L. C., Varnum D. D. The development of teratomas from partenogenetically activated ovarian mouse eggs // Develop. Biol.— 1974.— 37.— P. 369—380.
17. Ганина К. П. Морфология и патогенез опухолей яичка.— Киев: Здоров'я, 1964.— 210 с.
18. Tissuil P. J. Le cancer n'est-il que l'embryon d'une fécondation cellulaire par hybridation hétérogène d'un virus? // Bull. Soc. pathol. exet.— 1977.— 70, N 6.— P. 565—569.
19. Stevens L. C. Teratocarcinogenesis and spontaneous partenogenesis in mice // The Development Biology of Reproduction.— New York: Acad. Press.— 1975.— P. 93—106.
20. Cancer as a symbol of an Unconscious Partenogenesis. Abstracts of papers and posters. Joint symposium of the European working group for psychosomatic cancer research (EUPSYCA) in «Stress, emotions and behavior, higher nervous activity, biological mediators and neoplastic diseases» // A. Setton, R. Morelli, D. Marafante et al.— Kiev, 1984.— P. 13.
21. The growth and morphology of FRTL-5 thyroid epithelial cell growth as multicellular spheroids in vitro // R. T. Mulcahy, W. A. Rosenkrans, D. P. Penney et al. // In Vitro.— 1985.— 21.— P. 513—520.
22. Mueller-Klieser W. Multicellular spheroids, a review on cellular aggregates in cancer research // Journ. of Cancer Research and Clinical Oncology.— 1987.— 133, N 2.— P. 101—122.
23. Дыбан П. А. Использование тератом мышевидных грызунов для исследования механизмов цитодифференцировки и гистогенеза // Опухолевый рост как проблема биологии развития.— М.: Наука, 1979.— С. 174—208.
24. Mintz B., Illmensee K. Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells // Proc Nat. Acad. Sci. USA.— 1975.— 72.— P. 3585—3589.
25. Sutherland R. M. Cell and Environment Interactions in Tumor Microregions: The Multicell Spheroid Model // Science.— 1988.— 240, N 4849.— P. 177—184.
26. Вилли К., Дегье В. Биология // Биологические процессы и законы.— М.: 1974.— 822 с.
27. Jacob F. Evolution and tinkering // Science.— 1977.— 196, N 3961.— P. 1161—1166.
28. Folkman J. Influence of geometry on growth of normal and malignant cells // Adv. Pathobiol.— 1976.— N 4.— P. 12—28.
29. Steel G. Growth Kinetics tumors // Clarendon.— Oxford.— 1977.— 245 p.
30. Potter V. R. Recent trends in cancer biochemistry: the importance of studies on fetal tissue // Canad. Cancer Conf.— 1968.— N 8.— P. 9—30.
31. Tarkowski J., Wroblewska I. Development of blastomeres of mouse eggs isolated at the 4- and 8-cell stage // J. Embryol. Exp. Morphol.— 1967.— 18.— P. 155—180.
32. Hillman N., Sherman M. I., Graham C. The effect of spatial arrangement on cell determination during mouse development // Ibid.— 1972.— 28.— P. 263—278.
33. Ходосова И. А. Ферменты опухолевых клеток.— Л.: Наука, 1988.— 176 с.
34. Fibroblast growth factor in the human placenta / D. Gospodarowitz, J. Cheng, G.—M. Lui et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 1985.— 128, N 2.— P. 554—563.
35. Зыбина Е. В. Цитология трофобласта.— Л.: Наука, 1986.— 192 с.
36. Storme G. A., Mareel M. M., Dragonetti C. H. Recovery from growth inhibition in irradiated MO₄ spheroids: suspension cultures versus explanted cultures // Cell. Biol.— 1983.— N 7.— P. 99—108.
37. Pierce G. B. The benign cells of malignant tumors // Developmental Aspects of Carcinogenesis and Immunity.— New York: Acad. Press, 1974.— P. 3—22.
38. Райхлин Н. Т., Катенками Д. Гетерогенность популяции опухолевых клеток новообразований мягких тканей и возможные причины ее развития // Вопросы онкологии.— 1987.— 33, № 3.— С. 7—16.
39. Эренпрейс Я. Г. Морфогенетические потенции опухолевых клеток // Эксперим. онкология.— 1984.— 6, № 3.— С. 10—14.
40. Клонально-селекционная концепция опухолевого роста / Ю. Б. Вахтин, В. Г. Пинчук, И. Н. Швембергер, З. А. Бутенко.— Киев: Наук. думка, 1987.— 215 с.
41. Evans M. I., Kaufman M. H. Pluripotential cells grown directly from normal mouse embryos // Cancer Surveys.— 1983.— 2, N 1.— P. 185—207.
42. Bradley A., Evans M., Kaufman M. Formation of germ-line chimaeras from embryo-derived teratocarcinoma cell lines // Nature.— 1984.— 309.— P. 255—256.
43. Дыбан П. А. Раннее развитие млекопитающих.— М.: Наука, 1988.— 288 с.
44. Lehman I. M., Speers W. C. Teratocarcinoma: A model of stem cell differentiation // Stem Cell of Renewing Cell Population.— New York: Acad. Press.— 1976.— P. 357—368.
45. Говалло В. И. Иммунология репродукции.— М.: Медицина, 1987.— 301 с.
46. Дильман В. М. Эндокринологическая онкология.— Л.: Медицина, 1983.— 408 с.
47. Oberling C. The riddle of cancer // Yale Univ. Press.— Non Haven, 1946.— P. 26—37.

Институт проблем онкологии
им. П. Е. Кавецкого АН УССР, Киев

Получено
30.06.89

V. B. Vinnitsky

ONCOGERMINAL HYPOTHESIS OF THE TUMOUR GROWTH

An original hypothesis of the tumour growth is suggested proceeding from the biological law of development. It follows from this hypothesis that during the malignant processes occurs the partial derepression of the germinative cell genome which determines its phenotypical property (potential immortality realized in the cell life cycle). It is supposed that potential immortality, a phenotypic property of the malignant cell, is also realized in the cell life cycle.

252022, R. E. Kavetsky Institute for Oncology, Problems, Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev