

(1952), точка зрения которого была полностью подтверждена работами L.N. Ruben (1955), Ch. Vodemer (1960), M.L. Frothigham (1958). Феномен образования дополнительных частей конечностей хвостатых амфибий связан с влиянием иннервации на деструктивно измененные ткани. Это явление ничего специфичного для канцерогенеза не представляет; оно было изучено еще в 1929 г. P. Locatelli в опытах по перевозке и выведению седалищного нерва без действия какого-либо онкогенного агента.

Несмотря на это, до настоящего времени проблема взаимоотношений между регенерацией и бластомогенезом остается дискуссионной, так как уже после указанных проверочных экспериментов целым рядом авторов опубликованы иные результаты, полученные на других экспериментальных моделях.

Так, например, N. Zancovic et al. (1990) отметили снижение анаплазии меланомы B16 при помещении ткани опухоли в регенерирующую печень или кожу. Объяснение этого явления автором сводится к влиянию факторов роста, регулирующих тканевую дифференцировку, выделяемых клетками регенерирующей ткани, на бластоматозные элементы. L. Hang, P.A. Tsonis (1984), описывая случай неоплазмopodobной недифференцированной пролиферации в конечности тритона, считают связь между этими явлениями принципиально возможной, хотя и спорной. В обзорных работах D.J. Donaldson, J.M. Mason (1975), P.A. Tsonis и K. Del-Rio Tsonis (1988), P.A. Tsonis (1983), M.R. Anver (1992) отметили, что регенерирующие ткани конечностей хвостатых амфибий обладают «замечательной резистентностью» к химическому канцерогенезу, причем последний автор видел в этом проявление действия на клетки некоего «эпиморфного биоэлектрического поля». P.A. Tsonis, G. Equchi (1981), воздействуя на ткани регенерирующей конечности тритона нитрозоаквидином, получили «суперрегенерацию», а также торможение нормальной регенерации конечностей, причем опухолей из ткани регенерата получено не было. S. Koussolakos et al. (1994) в казуистическом сообщении попутно отметили, что, возможно, большая резистентность регенерирующих тканей Urodella к опухолевому росту обусловлена совершенно иным характером механизмов, регулирующих развитие тканей, нежели у других позвоночных. N.P. Zilakos et al. (1996) обнаруженную ими резистентность регенерирующей конечности тритона к онкогенезу, вызванному 4-нитроаквиналин-N-оксидом, также склонны объяснять действием механизмов эмбрионального формообразования. H.S. Outzer, R.P. Custer (1976) на эпителиальных и H.S. Outzer, R.P. Cus-

**В.Н. Манских**

**ОЧЕРКИ  
ЭВОЛЮЦИОННОЙ ОНКОЛОГИИ**

Томск - 2004

УДК 616-006:576.12  
ББК Р56 + Е02  
М 237

**Манских В.Н.** Очерки эволюционной онкологии/ под. ред. Перельмутера В.М. – Томск: СибГМУ, 2004. - 175 с.

ISBN

Монография представляет собой оригинальную попытку анализа проблем онкологии с эволюционных и общепатологических позиций. В работе дается общая характеристика и история сравнительного направления в онкопатологии, обсуждается происхождение опухолевого роста в филогенезе, связь между онкогенезом и регенерацией, взаимоотношения между филогенезом тканевых систем и возникающих из них опухолей и ряд других вопросов фундаментальной онкологии. Впервые делается попытка анализа распределения поражаемости новообразованиями в эволюционном ряду с точки зрения концепции параллельной эволюции, обосновывается гипотеза об общепатологической роли опухолевого роста как одного из звеньев иерархической системы генетического гомеостаза популяций и его связи с функционированием антимутагенных механизмов. С филогенетических позиций рассмотрена правомочность концепций опухолевой прогрессии и опухолевого поля к анализу морфогенеза бластом. Последняя глава книги представляет собой обзор литературного материала об опухолевом росте у амфибий.

Книга рассчитана на специалистов, работающих в области фундаментальной онкологии, сравнительной патологии, эволюционной биологии.

УДК 616-006:576.12

Рецензент: член-корр. РАМН, проф. В.В. Новицкий

ISBN

© В.Н. Манских, 2004

© Сибирский государственный медицинский университет, 2004

рогенные ПАУ вызывали угнетение способности к восстановлению утраченных частей тела у планарий (плоские черви)<sup>2</sup>. Наконец, в 1948 г. J.B. Wallinford, F.L. Rose сообщили, что ткань аденокарциномы почки леопардовой лягушки, помещенная в регенерирующую конечность тритона, превращалась в ткань регенерата. F. Seilern-Aspang, K. Kratchwill (1962, 1963) отмечали возможность превращение клеток карцином кожи тритонов в элементы нормального эпидермиса и даже соединительной и пигментной (!?) тканей.

Однако, уже во времена Teuschlaender были выдвинуты существенные возражения против взгляда на бластоматозный рост как на извращенный регенерационный процесс, а также против гипотезы о существовании антагонизма между двумя этими явлениями. Л.М. Шабад (1936, 1947) на основании изучения регенерации волосяных фолликулов в коже мышей, подвергшихся воздействию химических канцерогенных агентов (ПАУ), высказал сомнение в справедливости вышеприведенной гипотезы, поскольку торможение восстановления поврежденных придатков зависело не от онкогенного, а от раздражающего и токсического действия бластомогенных агентов. Данные, полученные на «спонтанных» опухолях, оказались неточными: хвостатые амфибии не имели никакого преимущества перед бесхвостыми по невосприимчивости к самопроизвольным новообразованиям (Финкельштейн Е.А., 1964). Н.Н. Шевченко (1941) и А.А. Передельский (1941) высказывали мнение, что опухолевой рост и регенерация – не идентичные, но и не антагонистичные процессы. В проверочных опытах (Ruben L.N., 1955) была показана полная несостоятельность данных Rose, Wallinford: клетки аденокарциномы Lucke оказались рефрактерными по отношению к влияниям, существующим в конечности взрослой хвостатой амфибии во время регенерации. Сходные результаты были получены рядом других авторов (Sheremetieva-Brunst A.E., 1955; Ruben L.N., 1956, 1965, 1964, 1967; de Lustig E.S., Matos E.L., 1972 и др.) на разнообразном экспериментальном материале (индуцированные метилхолантеном опухоли в регенерирующих конечностях *X.laevis*, рост «лимфосарком»<sup>3</sup> у шпорцевых лягушек, меланом аксолотлей и карцином и тритонов).

Таким образом, все перечисленные исследователи весьма убедительно для своего времени показали неправильность понимания онкогенеза как извращенного регенерационного процесса. Что касается экспериментов, в которых введение канцерогенных агентов приводило к «суперрегенерации», то адекватное объяснение этого явления было дано вскоре после его открытия Ch. Breedis

Поначалу гипотеза О. Teuschlaender (1920) как будто находила подтверждение в фактическом материале сравнительной и экспериментальной онкологии. Так, вводя канцерогенные углеводы в ткани хвостатых амфибий (аксолотлей и тритонов), отличающихся высокой способностью к регенерации, Н.Г. Рухов и Е.А. Финкельштейн (1948), обнаружили явление «суперрегенерации», которое заключалось в образовании дополнительных элементов конечности (фаланг пальцев) в месте введения канцерогенов. Опухолевого роста получено не было. Позднее о сходных результатах сообщил Ch. Breedis (1950). J. Needham (1942) на основании изучения литературных данных пришел к выводу о значительно большей встречаемости «спонтанных» опухолей у представителей бесхвостых амфибий (способность которых к регенерации относительно невысока), чем у хвостатых. Данные биологии развития (Гурвич А.Г., 1944; Кольцов Н.К., 1934; Weiss P., 1939;)<sup>1</sup> свидетельствовали о существовании гипотетических формообразующих полей. Еще в 1823 г. Todd [цит. по Е.А. Финкельштейну (1964)]. сообщил, что перерезка седалищного нерва тормозит регенерацию конечностей тритона. И.А. Иоффе (1958) обнаружил, что травма изолированного хвоста аксолотля приводит не к восстановлению нормальной структуры органа, а к беспорядочному разрастанию соединительной ткани.

Экспериментальные исследования также подтверждали взгляд на бластоматозный рост как на извращенную регенерацию. В опытах А.И. Здруйковской (1944) смазывание кожи мышей и кроликов раствором 9,10-диметил-1,2-бензантрацена тормозило регенерацию эпидермиса. В других опытах этого автора, а также в работе А.Г. Филатовой (1947) перевивалась саркома Йенсена и карцинома Эрлиха мышам под кожу на латеральной стороне туловища. Оба исследователя отмечали торможение регенерации в местах перевивки опухолей по сравнению с контролем. Ими также отмечено снижение регенерационной способности кожи мышей в районе развивающихся «спонтанных» аденокарцином молочных желез. Б.П. Токин (1940г., 1970), будучи убежденным сторонником гипотезы О. Teuschlaender, в качестве доказательств приводил факты повышения частот опухолей в старом возрасте (так как в этом возрасте наблюдается снижение регенерационной активности), а также снижения способности к восстановлению поврежденных тканей у больных злокачественными новообразованиями и результаты собственных экспериментов по торможению регенерации облучением тканей мышей лучами Рентгена. Этот же автор утверждал, что канце-

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<i>Предисловие</i> .....	7
<i>Глава 1. Введение. Эволюционная онкология: сущность, задачи и принципы</i> .....	9
<i>Глава 2. Филогенетический порог возникновения опухолевого роста. Тканеспецифические различия бластом в эволюционном аспекте</i> .....	18
§ 1. Возникновение неоплазии в филогенезе: опухоли и опухолеподобные аномалии у низших беспозвоночных .....	18
§ 2. Разнообразие тканей и гистогенез опухолей: эволюционные аспекты .....	24
<i>Глава 3. Эволюционная роль и биологическая сущность процесса превращения протоонкогенов в онкогены и развития бластом</i> .....	30
§ 1. Постановка вопроса .....	30
§ 2. Теория Конгейма .....	31
§ 3. Опухоль как извращенный регенерационный процесс	
Взаимоотношения между нормальным формообразованием и опухолевым ростом .....	31
§ 4. О возможности функционального значения онкогенеза в общебиологическом смысле .....	35
§ 5. Опухоль как атавистическая адаптивная реакция клеток на изменение условий окружающей среды .....	36
§ 6. Гипотеза «избыточных клеточных масс» .....	40
§ 7. Детоксикационная «функция» опухолей. Опухолевый рост как фактор эволюции иммунной системы .....	46
§ 8. Опухолевый рост как один из механизмов регуляции мутационного груза в популяциях .....	48

<b>Глава 4. Видовые различия в устойчивости к возникновению опухолевого роста: подходы к сравнительному изучению, закономерности таксономического распределения и эволюции</b> .....	55
§ 1. Видовые различия в поражаемости опухолями и подходы к их оценке и эволюционному анализу .....	55
§ 2. Эволюционный анализ таксономического распределения частот опухолей .....	59
§ 3. Причины видовых различий в поражаемости опухолями .....	65
<b>Глава 5. Взаимоотношения индивидуального и филогенетического развития в системе «опухоль-организм»</b> .....	75
§ 1. Состояние вопроса о взаимоотношениях между фило- и онтогенезом .....	75
§ 2. Фило-онтогенетические взаимоотношения при развитии опухолей. Феномен «обратных рекапитуляций» .....	80
<b>Глава 6. Некоторые вопросы морфогенеза опухолей: теория опухолевого поля и концепция опухолевой прогрессии в филогенетическом аспекте</b> .....	91
§ 1. Введение .....	91
§ 2. Основные положения моноклональной концепции .....	92
§ 3. Теория опухолевого поля .....	92
§ 4. Концепция опухолевой прогрессии .....	95
§ 5. Адекватность положений моноклональной теории и концепций прогрессии опухолей и опухолевого поля в свете данных сравнительной онкологии .....	98
§ 6. Резюме .....	109

### **§ 3. Опухоль как извращенный регенерационный процесс. Взаимоотношения между нормальным формообразованием и опухолевым ростом**

Дальнейшие исследования, подвергнувшие резкой критике теорию «эмбриональных остатков», увели дискуссию в сторону вопроса об этиологии опухолей, который на долгое время заслонила проблему биологической сущности бластоматозного роста. Возвращение интереса к этой теме относится к 20-м годам прошлого столетия, когда О. Teuchlaender (1920) сформулировал свою знаменитую гипотезу, согласно которой бластомогенез представляет собой извращенный регенерационный процесс. Впоследствии эти взгляды получили очень широкое распространение, в особенности среди эмбриологов. Достаточно сказать, что над обоснованием гипотезы Teuchlaender работали такие крупные биологи, как Б.П. Токин, J. Needham, С.Н. Waddington и др. Литература по этому вопросу очень обширна, а данные разных авторов крайне противоречивы [см. обзоры А.И. Свирновского (1981), J.P. Brokes (1998)].

Представление об антагонизме между регенерацией и опухолевым ростом основывалось на учении о «формообразующих полях». Считалось, что в регенерирующей ткани действует некий надклеточный фактор, регулирующий процессы роста и дифференцировки клеток, получивший название «поле индивидуации» (Needham J., 1942). Предполагали, что это поле представляет собой остаток эмбриональной формообразующей системы в организме взрослой особи, выражением чего является способность поврежденных тканей к регенерации. Отличие опухолевого роста, по словам J. Needham, заключается в том, что в пролиферирующей ткани не действует гипотетическое «поле индивидуации». Попадание неопластической клеточной массы в область действия мощного регенерационного поля должно неизбежно приводить к упорядочению анархизированного роста и превращению бластоматозных элементов в дифференцированную ткань регенерата.

Наиболее подходящим объектом для проверки приведенной выше гипотезы считались представители класса амфибий. Действительно, именно в этой систематической группе животные разных отрядов резко отличаются по способности к восстановлению утраченных частей тела. Это обстоятельство позволило выполнить на земноводных ряд исследований о связи между регенерационной способностью и подверженностью к злокачественному росту.

новая гипотеза, касающаяся этой темы, наилучшим образом отражает успехи и неудачи своей исторической эпохи в исследовании канцерогенеза.

В данной главе сделана попытка анализа основных концепций в общепатологической и филогенетической сущности протоонкогенов в онкогены и развития blastom с целью выработки адекватного подхода к указанному вопросу.

## § 2. Теория Конгейма

Хронологически наиболее ранним ответом на поставленную задачу является теория «дистопических эмбриональных остатков», выдвинутая во второй половине XIX в. немецким патологом Ю. Конгеймом. Согласно его воззрениям опухоль представляет собой бурное разрастание эмбриональных клеток, аналогичное процессу онтогенеза. Причиной возникновения такого явления Ю. Конгейм (Conheim J., 1877-1880) считал дистопии – очажки зародышевых клеток среди дифференцированных тканей взрослого организма, остановившиеся в развитии, а затем вновь активированные к интенсивному размножению под влиянием различных внешних раздражителей. Несмотря на то что в основе этой теории лежит ошибочное уподобление blastomогенеза процессам эмбрионального развития (ибо эти явления прямо противоположны: в норме онтогенез всегда протекает в направлении все большей дифференцировки клеточных элементов, тогда как опухолевая прогрессия направлена на достижение полной анаплазии) (Щелкунов С.И., 1971), данная теория и сейчас пригодна для объяснения гистогенеза (но не патогенеза) некоторых довольно редко встречающихся форм опухолей, источником развития которых являются остатки эмбриональных тканей (кордома сердца, медуллобластома, хордома и др.). По отношению к гистогенезу подавляющего большинства новообразований, а также их патогенетической сущности концепция Конгейма имеет только исторический интерес. Взгляд на онкогенез как на процесс эмбрионального развития «в ненужном месте в ненужное время» оставлен практически всеми онкологами.

<b>Глава 7. Неопластический рост у амфибий (обзор литературы)</b> .....	112
§ 1. Введение .....	112
§ 2. Спонтанные опухоли .....	113
А. Хвостатые амфибии .....	113
Б. Бесхвостые амфибии .....	116
§ 3. Индуцированный канцерогенез .....	119
А. Blastomогенные факторы физико-химической природы .....	119
Канцерогенные углеводороды .....	119
Нитрозосоединения .....	123
Другие химические blastomогенные агенты .....	125
Лучевой blastomогенез .....	129
Б. Новообразования, индуцированные биологическими агентами .....	129
Опухоль почек леопардовых лягушек (карцинома Lucke) .....	129
Морфология и биология .....	120
Этиология и эпидемиология .....	133
Цитогенетика .....	138
Другие новообразования, индуцированные биологическими агентами .....	139
§ 4. Blastomatозный рост у амфибий: общепатологические и эволюционные аспекты .....	145
<b>Заключение</b> .....	153
<b>Библиография</b> .....	157

*В последние годы, общаясь со своими коллегами – профессорами Томских вузов, выступая в средствах массовой информации, я не устаю повторять, что сегодняшнее поколение студентов отличается очень высоким интеллектом и мотивацией к знаниям. Они необыкновенно талантливы, активно занимаются наукой, охотно изучают иностранные языки, свободно владеют компьютерными технологиями. Я с глубочайшим уважением и большой любовью отношусь к студентам, связавшим свою судьбу с наукой, горжусь ими и отношу их к элите нашего общества.*

*Но и среди элитной научной молодежи есть особо одаренные личности. Одной из них безусловно является автор этой книги – студент 3 курса лечебного факультета нашего университета – Манских Василий Николаевич. Я имею честь знать его уже более года. Профессор В. М. Перельмутер рассказал мне про студента-второкурсника, написавшего серьезную монографию. Признаюсь честно, что первая реакция моя была, мягко говоря, скептическая. Но когда В. М. Перельмутер представил мне рукопись данной монографии, я встретился со студентом и был приятно удивлен общением с юным дарованием. Полистав в его присутствии рукопись, я, что называется «в лоб», задал ему несколько жестких и не очень интеллигентных вопросов, так или иначе касающихся возможного интеллекта: «Кто по специальности твои родители? Не является ли эта монография расширенным вариантом серьезного обзора, скаченного из Интернета?». Молодой человек, как бы читая ход моих мыслей, с улыбкой очень убедительно объяснил мне, что этой проблемой он интересуется со школьной скамьи, и, будучи еще школьником, работал в профильной лаборатории Новокузнецкого института усовершенствования врачей, выступал с докладами на «детских» научных конференциях.*

*В конечном итоге я дал обещание внимательно прочитать рукопись, и в случае положительных отзывов специалистов, опубликовать ее в нашем издательстве. Как видите, я слово сдержал...*

*Думаю, что каждый, прочитавший эту монографию, найдет в ней много интересного. Я бы хотел обратить внимание читателя на стиль изложения материала, общую эрудицию автора.*

*Дай Бог, чтоб это была не последняя монография молодого автора!*

*И я рад, что такой одаренный молодой человек оказал честь нашему вузу, став студентом Сибирского государственного медицинского университета. Думаю, что он сделал правильный выбор. Наш вуз достоин учить таких студентов.*

### **Глава 3**

## **ЭВОЛЮЦИОННАЯ РОЛЬ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ СУЩНОСТЬ ПРОЦЕССА ПРЕВРАЩЕНИЯ ПРОТООНКОГЕНОВ В ОНКОГЕНЫ И РАЗВИТИЯ БЛАСТОМ**

*- Часть вечной силы я, всегда желавшей зла, творившей лишь благо.*

*Гете И.В., Фауст, Ч. 1 (перевод Н.Холодковского)*

### **§ 1. Постановка вопроса**

В основе возникновения и развития злокачественной опухоли лежит процесс приобретения протоонкогенами свойств онкогенов. В настоящее время в связи с деятельностью по реализации программ секвенирования генома человека и животных накоплен значительный фактический материал о структуре протоонкогенов, локализации их генетических и секвенсовых картах, а также процессах превращения в онкогены, имеющий большое теоретическое и практическое значение (Сойфер В.Н., 1998; Залетаев Д.В., 2000). К несомненным успехам учения об опухолях относятся выяснение чрезвычайно сложных и многообразных путей онкогенеза и антионкогенеза (Коган Е.А., 1996), установление общности молекулярной структуры протоонкогенов позвоночных и беспозвоночных (Shilo B.-Z., Weinberg R.A., 1981).

Все эти замечательные открытия, в особенности обнаружение глубокой аналогии строения генов, ответственных за возникновение новообразований у таких представителей столь далеких систематических групп, как насекомые и высшие Хордовые, а также факт наличия в нормальных клетках предшественников онкогенов (генетически заложенная потенциальная злокачественность всех соматических клеток), ставят принципиальный вопрос – как, что и к чему привело развитие в процессе эволюции столь сложного и многогранного явления, каким является онкогенез. Иными словами, что такое опухолевый рост с общебиологических позиций?

Это проблема, обозначенная почти 150 лет назад Р. Вирховым, является, вероятно, наиболее сложным аспектом фундаментальной онкологии. Попытки ее решения производились многократно в течение всей истории учения об опухолях, причем каждая

**Рис. 1. Связь между уровнем структурно-функциональной организации (высотой филогенетического положения) и частотой развития опухолей различных тканей (по В.В. Худoley, 1993)**

Нервная и мышечная ткани довольно резко отграничены от внешней среды и, кроме того, являются весьма морфогенетически статичными тканями во взрослом организме, что очень сильно отличает их от других тканевых групп. Мышечная ткань в этом смысле отличается несколько большей активностью, нежели нервная. Кроме того, часть тканевых форм этой группы (гладкие мышцы) является по своему гистогенезу и отчасти по функциональным признакам тканями внутренней среды. Этими различиями объясняется несколько большая подверженность опухолевой трансформации мышечной ткани по сравнению с нервной. Последняя является гистогенетически чрезвычайно статичной тканевой системой, не имеющей во взрослом организме камбиального резерва и потому не способной к морфогенетическим извращениям, каким является неопластический рост. Большая часть описанных во всех систематических группах опухолей нервной системы имеет дизонтогенетическое происхождение. Следовательно, тканевые различия в эволюционном ряду являются весьма существенной стороной эволюции опухолевого роста, причем степень участия той или иной ткани в процессах онкогенеза у данных организмов зависит прежде всего от ее физиологической и морфогенетической лабильности, а также от величины влияния на нее разнообразных экзогенных и эндогенных бластомогенных факторов, т.е. главным образом от ее связей с внешней средой. Последнее обстоятельство, в свою очередь, зависит от экологических особенностей данной группы животных.

*Не думаю, что публикация монографии станет поводом для звездной болезни автора, ведь если такое случится, то вместо серьезной научной карьеры его ждет очень печальная перспектива.*

*С уважением к автору этой книги и его коллегам по учебе в Сибирском государственном медицинском университете.*

*Ректор Сибирского государственного медицинского университета  
член-корр. РАМН, профессор В.В. Новицкий*

*Общая патология должна быть соединена с зоологией или, скорее, с биологией, чтобы составить ее отрасль – сравнительную патологию.*

*Развитие этой зарождающейся науки еще впереди, а между тем она уже сейчас может оказать услуги медицине.*

*Мечников И.И. Лекции по сравнительной патологии воспаления. СПб., 1893г.*

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Эволюционная онкология представляет собой относительно молодую дисциплину, получившую самостоятельное оформление во второй половине минувшего века. Подобно многим другим отраслям теоретической биологии, она развивалась значительно медленнее эмпирических, поскольку любое эволюционное и общебиологическое заключение требует прежде всего целостного охвата явлений, происходящих в живой природе. Как отмечал В.В. Худoley (1992), только сейчас сравнительная онкология миновала стадию первичного накопления фактического материала и перешла к аналитическому этапу развития. Поэтому многие теоретические обобщения этой дисциплины носят предварительный характер рабочих гипотез, а не общепринятых теорий и, конечно, не свободны от некоторых условностей и допущений. Однако разработка этих направлений может оказать, а иногда и уже оказывает большую помощь в анализе такого сложного и многогранного явления, каким является бластомогенез. К сожалению, до настоящего времени в литературе отсутствует развернутое монографическое освещение основных вопросов эволюции опухолевого роста, хотя необходимость его становится все более очевидной.

Некоторым ключевым проблемам эволюционной онкологии и посвящена данная небольшая монография. Она не является исчерпывающей сводкой литературного материала об опухолевом росте у живых организмов различных систематических групп, который в настоящее время обрел едва обозримые масштабы. Ее цель была иной, а именно – попытка пересмотра и критического анализа ряда вопросов и концепций биологии опухолей в филогенетическом и общебиологическом аспектах, а также обоснование правомочности приложения эволюционных идей и методов к онкологическим проблемам. Своеобразным исключением является лишь

особенностями последних. Представители этой систематической группы являются типичными гидробионтами со слабо ограниченными от внешнего мира тканями внутренней среды (лакунарная незамкнутая кровеносная система, отсутствие плотных кожных покровов и т.д.), из-за чего влияние экзогенных факторов на гемолимфатическую систему этих животных значительно больше, чем в других систематических группах.

видов, претерпевающих биологический прогресс. С увеличением числа занимаемых видом сред обитания и экологических ниш, расширением занимаемого им ареала увеличивается разнообразие действующих на него факторов внешней среды, в том числе и канцерогенных, что не может не сказаться на его эволюционном развитии и находит отражение именно в повышении частот опухолей определенных гистологических типов, происходящих из тех тканей, на которые в данных условиях оказывается максимальное онкогенное воздействие.

Исходя из этого, можно перейти к вопросу о том, как распределяются опухоли различных гистогенетических разновидностей в крупнейших систематических группах. На уже упоминавшемся выше рис. 1 приведена схема из работы В.В. Худолей (1993), показывающая соотношение между источниками образования blastом основных типов животных. Приведя эту таблицу, автор, к сожалению, не остановился на анализе обнаруженных закономерностей, а между тем из этого материала можно сделать целый ряд совершенно определенных выводов.

Прежде всего нужно отметить очевидный факт преобладания опухолей эпителиального (и в первую очередь, по-видимому, эпидермального) происхождения почти во всех крупных таксономических группах. Это обстоятельство вполне логично объясняется тем, что эпителии, иначе называемые «пограничными тканями» (Заварзин А.А., 1945-1947г), испытывают наибольшее канцерогенное воздействие со стороны факторов внешней среды. Второе место по поражаемости новообразованиями почти во всех крупных систематических группах занимает соединительная ткань. Связано это, очевидно, с тем, что ткани этого типа образуют вместе с эпителиями единую в гистофизиологическом смысле систему, эволюционное развитие которой, согласно принципу гистогенетических корреляций (Студицкий А.Н., 1964) происходит как единое целое. Поэтому влияния внешней среды, воздействующие на эпителиальные ткани, неизбежно сказываются и на связанных с ними функционально соединительных тканях.

Следующее место занимают кровь и кроветворные органы, которые, хотя и значительно менее подвержены внешним воздействиям, нежели собственно соединительные ткани, однако принимают активное участие в разнообразных метаболических процессах, в которых могут образовываться эндогенные канцерогенные факторы. Несколько большая частота опухолей этих тканей в типе моллюсков связана с экологическими и морфофункциональными

глава 7, представляющая собой обзор накопившихся в литературе данных о blastоматозном росте в конкретной систематической группе животных – классе земноводных. Включение этой главы в книгу обусловлено не только исключительным интересом, который представляют амфибии для сравнительной онкологии, но и возможностью проиллюстрировать полученные в предыдущих главах выводы анализом фактического материала (с точки зрения теории эволюции систематических групп низших позвоночных). И если эта попытка привлечет внимание некоторых исследователей к эволюции опухолевого роста, а рассмотренные концепции смогут оказать помощь в решении теоретических и прикладных задач общей и медицинской онкологии, цель этой монографии будет достигнута.

Несомненно, многие из изложенных в данной работе взглядов являются спорными, в связи с чем заранее благодарны за любую конструктивную критику.

Считаем необходимым выразить глубокую признательность канд.мед.наук, доценту Новокузнецкого ГИДУВа В.А. Рыкову за внимательное отношение и ценные замечания при обсуждении материалов этой работы, д.м. н., профессору Сибирского государственного медицинского университета В.М. Перельмутеру за оказанную помощь при подготовке монографии к печати, а также ректору Сибирского государственного медицинского университета, чл.-корр. РАМН, профессору В.В. Новицкому за предоставленную возможность публикации данной работы.

Автор

**Глава 1**  
**ВВЕДЕНИЕ**  
**ЭВОЛЮЦИОННАЯ ОНКОЛОГИЯ:**  
**СУЩНОСТЬ, ЗАДАЧИ И ПРИНЦИПЫ**

*Дело не в макрофагах и даже не в теории иммунитета, а в направлении исследования, направлении широко, всеобъемлющем и тем самым гарантирующем от многих ошибок и заблуждений.*

*Заварзин А.А. Очерки по эволюционной гистологии крови и соединительной ткани. Л.-М., 1945-1947.*

Опухолевый рост принадлежит к числу тех немногих общепатологических процессов, по отношению к которым правомочно ставить вопрос о филогенетическом развитии. Это обусловлено рядом особенностей, делающих опухоль общепатологически значимым явлением.

На эти черты неопластического роста указывали такие крупные отечественные и зарубежные онкологи, как Н.Н. Петров, Л.М. Шабад, С.И. Щелкунов, Дж. Гексли (J. Haxley), Е. Каудри (E. Cowdry) и многие другие. Так, например, перу Дж. Гексли принадлежит отдельная небольшая монография «Рак как биологическая проблема» (1960). В этой весьма интересной работе автор предпринял попытку всестороннего рассмотрения целого ряда фундаментальных аспектов опухолевого роста, не обойдя вниманием и эволюционный.

Чем же обусловлена эта особенность неопластического роста, резко выделяющая новообразования от большинства других патологических процессов?

Первая причина этого обстоятельства была отмечена еще Л.М. Шабодом во вступительной главе к «Очеркам экспериментальной онкологии» (1947): «... опухоли могут встретиться у любых животных, и уже это обстоятельство существенно отличает их от любого другого заболевания. Этот же факт заставляет считать опухоли биологической проблемой в самом широком смысле этого слова» (стр.9). Аналогичные замечания имеются в работах Н.Н. Петрова (1961) и С.И. Даве (1969).

Действительно, распространенность опухолевого роста в живой природе очень широка, она охватывает всех животных, имеющих тканевый уровень организации (см. главу 2). При этом,

Следует обратить внимание на еще один важный момент, который имеется во всех эволюционно-онкологических работах и является очевидным недоразумением. Речь идет об отождествлении филогенеза таких признаков, как гистологический спектр опухолей, частота отдельных гистогенетических типов и общая частота опухолей у данного вида организмов. В.В. Худолей (1992г., 1993) и некоторые другие авторы совершенно не дифференцируют эти понятия, хотя даже самый поверхностный эволюционный анализ выявляет их принципиальное различие. Для иллюстрации сказанного можно привести материал об опухолях у грызунов, которые являются исключительно хорошо изученной в онкологическом отношении группой животных. Так как все они относятся к одному и тому же классу млекопитающих, следовательно, их уровень дивергентного развития можно считать одинаковым. Соответственно этому, в полном согласии с вышесказанным положением, у этих животных отмечается идентичный спектр поражаемых тканей и, следовательно, гистогенетических форм новообразований. В то же время частоты blastom отдельных гистологических типов у разных видов грызунов варьируют в очень значительной степени. Так, у крыс почти все спонтанные и подавляющее большинство индуцированных неоплазм представлены саркомами различного строения (Шабод Л.М., 1947), тогда как у мышей эти опухоли представляют относительную редкость, а преобладающими являются разного рода карциномы. В обоих случаях суммарная частота спонтанных опухолей находится на одинаковом уровне (приблизительно 10%), то есть она не зависит от преобладающей гистологической формы неоплазм. Отсюда следует, что дивергентное положение животных не оказывает влияния на относительную частоту blastom определенных гистогенетических типов, что же касается суммарной частоты спонтанных опухолей, характеризующей данный вид, то, как будет показано ниже, ее эволюционные изменения также протекают согласно другим филогенетическим закономерностям (см. главу 4). Именно поэтому анализ эволюционных аспектов этих признаков должен обязательно производиться отдельно.

Если рассматривать распределение частот опухолей различных гистогенетических типов в систематических группах животных, то здесь определяющим фактором окажется не столько морфофизиологический, сколько биологический прогресс изучаемого вида. В этом отношении справедливо замечание В.В. Худолея (1993) о роли увеличивающихся и усложняющихся с течением эволюции экологических взаимосвязей, что является характерным для

большее, по сравнению с другими низшими позвоночными, разнообразие опухолей. Еще более разнообразны новообразования у птиц и особенно у млекопитающих.

Таким образом, связь между уровнем организации и специализации тканевых систем и разнообразием возникающих из них опухолей очевидна. Это подтверждает старое предположение Fisher-Wasels (1927), М.Ф. Глазунова (1971), согласно которому число типов новообразований у данного организма равно числу имеющихся у него дифферонов и идентифицируемых стадий развития клеточных элементов этих дифферонов вместе с их метапластическими и атипическими вариантами. Дивергентная и конвергентная эволюция обычно сопровождается увеличением разнообразия клеточных и тканевых форм, чем и объясняется увеличение спектра новообразований с ходом филогенетического развития (Худолей В.В., 1992, 1993). Подробнее об отражении филогенеза тканевых зачатков в процессе прогрессии возникающих из них опухолей будет сказано в главе 5 настоящей работы.

Вместе с тем утверждение В.В. Худолея о появлении опухолей нервной и мышечной тканей в филогенезе хордовых только на стадии образования класса хрящевых рыб априори несостоятельно. Поскольку опухоли в этих гистогенетических группах встречаются значительно реже, чем новообразования кожи и тканей внутренней среды (о причинах этого будет сказано ниже), а нижестоящие в филогенетическом положении классы хордовых изучены в онкологическом отношении очень слабо, вполне логично предположить, что именно этими двумя обстоятельствами и объясняется отсутствие описаний таких blastom у животных указанных систематических категорий. Наличие оформленных дифферонов уже изначально предполагает возможность образования из них опухолей, а нервная и мышечная ткани, даже у самых примитивных хордовых, являются вполне оформившимися системами. Такое объяснение тем более оправдано, что у значительно более примитивных плоских червей описаны настоящие опухоли из нервной ткани – типичные ганглионейробластомы (Harshbarger J.C., Gibson D.I., 1982), а у кольчатых червей, которые, как полагают, являются филогенетическими предками хордовых, удалось индуцировать с помощью рентгеновского излучения истинные миобластомы (Nancosk R.L., 1961). Следовательно, возникновение нового дифферона в филогенезе одновременно означает возможность развития из него blastom соответствующего типа. Ни у одного из достаточно изученных в онкологическом отношении вида не найдено ткани, которая совершенно не могла бы дать начало опухолевому росту.

как указывает Дж. Гексли (1960), новообразования у различных представителей Eumetazoa, в том числе и человека, с точки зрения систематики могут быть объединены в особую группу со следующими специфическими свойствами: 1) универсальный «паразитизм»; 2) частичная или полная (гипобластическая или анабластическая) дедифференцировка с утратой ряда нормальных физиологических, морфологических, биохимических и других признаков; 3) неограниченный анархизированный рост, сопровождающийся инвазией окружающих тканей и образованием метастазов. Эти черты являются общими для всех опухолей, несмотря на филогенетические различия между организмами, у которых эти новообразования возникают (Худолей В.В., 1992). Все это указывает на большую древность процессов опухолевого роста и на принадлежность их к числу фундаментальных биологических явлений. Ни одно другое заболевание (брюшной тиф по примеру, приводимому Л.М. Шабалом) не имеет подобной особенности. Последняя обусловлена особым характером эволюционного развития процессов опухолевого роста и их общебиологической ролью (см. главу 3 настоящей монографии).

Другой важной стороной blastomогенеза, наделяющей его общебиологической значимостью, является охват им всех уровней организации – от молекулярного до организменного (а возможно, даже популяционного) включительно. Вследствие этого нет, вероятно, ни одной биологической дисциплины, которая прямо или косвенно не затрагивала бы проблем онкологии. Не только такие, непосредственно составляющие медицину науки, как патоморфология и патофизиология, но и ряд более общих биологических дисциплин, подобных, например, популяционной генетике или совсем далекой от клиники фитопатологии так или иначе касаются вопроса о новообразованиях. Подобная многоуровневость должна приводить к накоплению огромного фактического материала, характеризующего различные стороны явления опухолевого роста и создавать большие трудности для его обобщения. Такая ситуация как раз и наблюдается в действительности, проявляясь в накоплении огромной, но мало связанной массы фактов. Не будучи объединенными в общую систему, факты эти, подчас очень интересные, остаются невостребованными теоретической биологией, образуя, образно говоря, «фактологический балласт». На это со всей определенностью указывал в свое время Д.С. Саркисов (1977), а также В.А. Рыков (1982), то же, к большому сожалению, приходится констатировать и сейчас. В целом общебиологический подход к любой проблеме невозможен без всестороннего ее охвата.

Нельзя сказать, что попыток построения единой теории онкогенных процессов не предпринималось совсем. Ряд авторов прибегал к разнообразным путям обобщения накопленного эмпирического материала. К числу такого рода попыток можно отнести теорию поля опухоли, предложенную R.A. Willis (1967), принцип опухолевой прогрессии, сформулированный L. Foulds (1969), обоснование генной теории злокачественных новообразований и т.д. Все эти концепции, без сомнения, вносят определенность в соответствующие разделы онкологии, но все же не дают возможности для объединения в одно целое вопросов биологии опухолей. Подобное положение дела позволило Я.Г. Эренпрайсу (1971) высказать мнение о том, что такое свойство, как малигнизация, «...относится к... процессам, для расшифровки которых не подходит ни одна из установленных общепаразитических закономерностей» (стр. 41-42).

На наш взгляд, причина этого обстоятельства совершенно естественна, поскольку ни один из этих подходов, как правило, не учитывает важнейшей черты, обуславливающей свойства любого биологического явления – его филогенетическое развитие. Именно поэтому, вероятно, наиболее адекватным методом для построения общепаразитической теории онкогенеза является эволюционный (в самом широком смысле этого слова). На подробном анализе и обосновании применения филогенетического подхода к онкологическим проблемам будет сказано ниже. Отметим лишь, что биологический подход к проблеме онкогенеза немыслим без учета его эволюционного развития.

Еще одной особенностью опухоли как общепаразитического явления, отчасти обуславливающей предыдущую, является связь развития новообразования с огромным количеством других процессов. Изучение канцерогенеза дало много ценных данных для понимания и решения проблем мутагенеза, иммунологии, вирусологии и т.п.

В особенности это относится к биологии развития и молекулярной генетике, для которых рост малигнизированной ткани интересен не только сам по себе – исследование его оказалось чрезвычайно полезным для решения большого числа вопросов патологической тканевой регенерации, цито- и гистогенезов, регуляторных механизмов пролиферации и клеточной дифференцировки и мн.др. В свою очередь, целый ряд сложных проблем онкологии становится более понятным при рассмотрении наряду данными, полученными при изучении других формообразовательных процессов. Примерами могут служить атипичские разрастания эпители-

ваться на обзоре литературного материала, поскольку он в большинстве своем не относится к теме настоящей главы, а остановимся лишь на работах указанного автора.

В.В. Худoley (1992) констатировал важный факт расширения спектра опухолей, происходящего параллельно с усложнением структурно-функциональной организации животных. Это положение автора бесспорно вытекает из составленной им (1993) сводной таблицы таксономического распределения относительной поражаемости опухолями различных тканевых систем (см. рис.1).

Как видно на этом рисунке, у низших беспозвоночных новообразования чрезвычайно разнообразны; у более высокоорганизованных животных возрастает как частота опухолей отдельных локализаций, так и их многообразие. Такая тенденция прослеживается не только в таких крупных таксонах, какими являются типы, но и в более мелких – классах. В.В. Худoley объясняет ее как приобретением в филогенезе новых органов-мишеней, так и все усложняющимися связями организмов со внешней средой, а также эволюцией механизмов интеграции и специализации тканей. Автор иллюстрирует указанную закономерность на примере представителей наиболее изученного типа Хордовых. Новообразования в классе Круглоротых представлены, главным образом, опухолями кожи и печени, тогда как у стоящих выше в эволюционном отношении хрящевых и особенно костистых рыб отмечается не только увеличение частот тех же новообразований, но и появление опухолей мышечной, нервной и кровеносной систем. Строение этих опухолей крайне разнообразно – это раки, фибромы, липомы, нейриномы, лейо- и рабдомиомы, меланомы и меланомы, а также остеомы и саркомы (Финкельштейн Е.А., 1960). У рыб необходимо отметить зависимость преобладающей гистогенетической формы опухолей от таксономического положения. Так, эпителиальные бластомы более свойственны оттерстопузырным (лососевые и карповые), тогда соединительно-тканые – камбаловым. Что касается колючеперых, то описанные у них в большинстве своем опухоли верифицируются как эндотелиомы (Петров Н.Н., 1947). У амфибий, по сравнению с рыбами, бластомы многообразнее по структуре, гистогенезу и локализации, что В.В. Худoley (1992) объясняет возникновением у этих животных аппарата легочного дыхания, а кроме того значительно более широкими и разнообразными экологическими связями вследствие выхода на сушу. У рептилий, несмотря на относительно незначительное количество описанных новообразований (из-за отсутствия целенаправленных исследований), выявлено

1991). Подробнее эта гипотеза будет рассмотрена в следующей главе при обсуждении общебиологического смысла процесса возникновения опухолей; здесь стоит лишь отметить, что эта концепция весьма неплохо согласуется с имеющимися фактическими данными и вполне удовлетворительно решают вопрос об источнике опухолевого роста в филогенезе.

В следующей за кишечнорастворимыми группами животных – типе плоских червей – описаны многочисленные настоящие спонтанные опухоли, бластоматозный характер которых не вызывает сомнений (Harshbarger J.C., Gibson D.I., 1982). Накоплено уже немало сведений относительно экспериментального канцерогенеза у этих животных (Мокрушин А.В., Худолей В.В., 1981).

Таким образом, из всего приведенного материала следует, что филогенетический порог возникновения опухолевого роста находится на уровне кишечнорастворимых животных.

## **§ 2. Разнообразие тканей и гистогенез опухолей: эволюционные аспекты**

В связи с тем, что появление неопластической трансформации у стрекающих происходит одновременно со становлением нового этапа органической эволюции животных – формированием тканевых систем и межтканевых взаимоотношений, В.В. Худолеем (1976; 1992; 1993) был сделан важный вывод о гистологическом уровне как о необходимом условии для развития малигнизированного состояния клеток. Вопрос о том, каким образом этот факт находит отражение в процессах онкогенеза у современных видов и следующие из этого выводы приведены в главе 5, а также в главе 6 настоящей монографии. Стоит заметить, что исходя из сказанного, логически встает вопрос о тканевых различиях опухолевого роста в его эволюционном развитии. Этим и оправдывается объединенное изложение двух, на первый взгляд различных аспектов эволюции опухолей в одной главе, поскольку второй из них следует из первого.

Исследование частот спонтанных опухолей определенных гистологических и гистогенетических типов у разнообразных животных (преимущественно млекопитающих) производится уже давно, и литература по этому вопросу крайне многочисленна. Однако, анализ тканеспецифических различий опухолевого роста в филогенетическом аспекте был проведен, строго говоря, одним лишь В.В. Худолеем (1992, 1993). Поэтому мы не будем останавли-

ваться на анализе тканевых различий опухолей, а перейдем к рассмотрению опухолей, возникающих в соединительной ткани, много давшие для понимания такого важного свойства злокачественного новообразования, каким является агрессивный инфильтрирующий рост (Гаршин В.Г., 1939), покоящиеся бластогенетические структуры у низших беспозвоночных (ПБС), исследование которых позволяет глубже проникнуть в явление автономизации соматических клеток многоклеточного организма, что также является фундаментальным свойством бластомы (Худолей В.В., 1991).

Вследствие вышеуказанных особенностей опухолей неизбежно возникают столкновения данных патологии с воззрениями биологических наук, например, с представлениями классической гистологии, и которые иногда заставляют пересматривать концепции последних. Это обстоятельство отмечал еще М.Ф. Глазунов (1971). В качестве примера он приводил вопрос о гистогенезе меланобластом и предшествующих им пигментных невусов. Подтверждение теории Р. Masson (1938) относительно нейроэктодермального происхождения этой опухоли заставило гистологов изменить свои взгляды на генез меланотической ткани. Более того, иногда изучение опухолевого роста приводит к необходимости пересмотра не только концепций частных биологических наук, но и некоторых глобальных теоретических вопросов учения о жизни. В частности, беспредельность роста малигнизированных клеток создает трудности для многих основных положений биоэнергетики относительно взаимоотношений информационного и энтропийного факторов в живых системах (Рыков В.А., 1982). По этой причине в некоторых случаях в данной монографии прежде чем обсуждать тот или иной аспект эволюции опухолевого роста было необходимо предварительно произвести рассмотрение соответствующих проблем общей биологии. Так было сделано, например, при анализе взаимоотношений между онто- и филогенезом системы «опухоль-организм» (глава 4).

Обобщая все сказанное можно сделать вывод о чрезвычайной важности изучения онкогенеза, прежде всего как биологической проблемы для решения насущных вопросов онкологии, а также для целей общей биологии с активным применением методов и подходов последней. Это положение является необходимой предпосылкой для приложения эволюционных закономерностей к анализу процессов бластомогенеза и позволяет надеяться на построение в будущем общей теории развития бластом, частью которой и является эволюционная онкология.

*Эволюционная (сравнительная) онкология – учение об общих закономерностях, механизмах, путях и факторах филогенетического развития опухолевого роста.* Эта дисциплина является самостоятельным разделом онкологии, изучающим онкогенез у организмов, принадлежащих к разным таксономическим группам. Цель этого направления – поиск и установление общих закономерностей возникновения и развития новообразований, а его основными задачами, по В.В. Худолей (1992), являются: 1) исследование частоты и особенностей опухолей у животных филогенетически разных видов; 2) выявление связи между структурно-функциональной организацией и возникновением неоплазм; 3) изучение многообразия экологических отношений между организмами и окружающей средой, которые могут привести к образованию опухолей.

Сравнительная онкология – относительно молодая дисциплина, хотя о необходимости ее создания писал еще И.И. Мечников. Впервые этот термин («сравнительная патология опухолей») упоминается в работе С.С. Евсеенко (1902). В этой работе говорится об изучении эволюции опухолей как о важнейшем вопросе общей патологии. Вслед за ней появляются работы В.Д. Шредерса (1907), А.А. Кронтовского (1916), В. Lucke (1934), Н.G. Schlumberger (1948) и мн. др. Значительный вклад в развитие эволюционной онкологии был сделан школой Е.А. Финкельштейна. Именно этот автор одним из первых обобщил накопленный к тому времени эмпирический материал и на основании его поставил и решил ряд проблем сравнительной патологии опухолей. Им, например, был поставлен вопрос о филогенетическом пороге возникновения бластом и дан на него первый (хотя и неверный) ответ. Е.А. Финкельштейн впервые указал на существование феномена неравномерного распределения частот новообразований в разных таксономических группах типа позвоночных животных и тщательно изучил это явление в классе костистых рыб. Дальнейшим своим развитием эволюционная онкология обязана школе В.В. Худолея. Этому автору принадлежат оригинальная разработка многих проблем и создание новых направлений исследований в сравнительной патологии опухолей. Им было продолжено начатое Е.А. Финкельштейном изучение распределения частот спонтанных и индуцированных неоплазм в эволюционном ряду. В.В. Худолею принадлежит решение вопроса о филогенетическом пороге возникновения бластом (1976, 1979), который, как оказалось, находится между тканевыми и бестканевыми животными.

агностированных как тератомы. М.М. Lenhoff et al. (1969) пересаживали нормальным особям *Chlorohydra vergissima* кусочки тканей от аномальной гигантской формы того же вида и отметили наличие при этом явлений, напоминающих инфильтративный рост и разрушение тканей хозяина трансплантированными клетками. D.F. Sqaers (1965), исследуя кораллы *Tichenophora* из Смитсоновского музея с помощью метода рентгеновской дифракции, доказал принадлежность 3 из 329 индивидов, ранее относимых к этому роду, к патологическим процессам. Сам автор довольно осторожно отнесся к полученным данным и наряду с предположением об опухолевой природе выдвинул версию извращения полового размножения. Однако P.R. White (1965) рассматривал эти изменения как истинно неопластические, сравнивая их с паразитарными галлами (?) высших растений. Эксперименты, в которых изучалось действие канцерогенных ПАУ, не привели к возникновению новообразований – наблюдалось лишь увеличение скорости почкования, ускорение и усиление роста и пролиферации, а иногда и токсическое действие (Плисс Г.Б. и Худолей В.В., 1979).

Все эти данные допускали двоякое толкование, так как ни в одном из этих случаев не наблюдалось бесспорных признаков опухолевого роста. В.М. Бреслер (1971), например, на основании этих результатов пришел к заключению об отсутствии опухолей у кишечнополостных. Иного мнения придерживался В.В. Худолей (1976) который, проанализировав все имеющиеся к тому времени данные, впервые выдвинул гипотезу о филогенетическом пороге возникновения опухолевой трансформации, находящемся на уровне стрекающих. Эта интересная гипотеза оставалась спорной до 1986 г., когда Е. Peters, J. Halas, Н. McCartney опубликовали наблюдения истинных новообразований у кишечнополостных, «каликобластных эпителиомах». Эти данные окончательно подтвердили гипотезу, выдвинутую В.В. Худолеем. Как показали дальнейшие исследования, у кишечнополостных имеются не только истинные онкогены, но и некоторые онкосупрессорные процессы, например, у них имеется система, осуществляющая апоптоз (Bosch T.J., David C.N., 1984).

Обобщив имеющиеся сведения о фундаментальных свойствах опухолевого роста с учетом современной и древней функциональной роли протоонкогенов, В.В. Худолей сформулировал гипотезу происхождения неоплазм в филогенезе из древних эксцессов роста, аналогом которых являются покоящиеся бластогенетические структуры (ПБС) современных кишечнополостных (Худолей В.В.,

бензпирен, 3,3-дихлорбензидин). Отмечались дегенеративные процессы, в ряде случаев усиление почкования и подъем митотической активности. Никаких явлений, которые можно было бы интерпретировать как бластоматозный рост, у подопытных животных обнаружено не было. Между тем, данные молекулярной биологии свидетельствуют о наличии у губок разнообразных онкогенов семейства SRC (Anders F., 1991). Очевидно, что здесь наблюдается некоторое несоответствие реальным фактам концепций, отождествляющих эволюцию протоонкогенов и онкогенов, с одной стороны, и филогенетического развития бластоматозного роста – с другой. В.В. Худoley (1993) указывает на две причины этого обстоятельства: во-первых, эта концепция недостаточно полно учитывает распространение и многообразие экологических отношений между видами и их изменения в процессе эволюции, что немаловажно для возникновения опухолевого роста; во-вторых, неопластическая трансформация – далеко не единственная и, очевидно, не первичная функция клеточных протоонкогенов, которые в первую очередь регулируют процессы клеточного деления, роста и дифференцировки клеток. Представители типа губок как нельзя лучше подходят для иллюстрации этого положения, ибо у них уже имеются вполне типичные онкогены, а какие-либо намеки на неопластическую трансформацию еще отсутствуют. Отсюда следует важный вывод о примате целостной органической системы в осуществлении онкогенных процессов и несводимости их к изменениям структуры и функции протоонкогенов. Этот вывод является весьма весомым аргументом, подтверждающим правомочность концепции опухолевого поля и системного подхода к анализу бластомогенеза (см. главу 6). Таким образом, только в целостной органической системе, имеющей определенный уровень морфофункциональной организации, возможно возникновение истинного опухолевого роста.

Более высокоорганизованный тип кишечнополостных, в отличие от губок, обладает вполне оформленной тканевой организацией в виде двух первичных тканевых систем – эктодермы и энтодермы. Что касается опухолевого роста, то указания на наличие подобных явлений имеются еще в старой монографии J. Wolf (1913). Более поздние авторы также сообщали о спонтанных опухолеподобных процессах у кишечнополостных. Известный специалист по эмбриологии стрекающих P. Brien (1961) отмечал, что при повышении температуры среды с 18 до 19°C у гидры (*Hidra panardi*) на месте семенников наблюдалось возникновение образований, ди-

В.В. Худoley (1991) выдвинута весьма интересная гипотеза о происхождении и биологической сущности онкогенных процессов, которая рассматривает новообразования как проявление атавистической адаптивной реакции клеток на условия окружающей среды. Хотя эта концепция не учитывает ряд сравнительно-онкологических явлений и фактов и, видимо, ошибочно трактует современную общебиологическую роль бластоматозного роста, она, тем не менее, дает великолепное решение такого важного вопроса, каким является проблема механизмов и источников происхождения неоплазии в филогенезе. Он и его ученики значительно расширили арсенал данных относительно развития опухолей низших позвоночных и беспозвоночных животных. Так, В.В. Худoley произведены многочисленные исследования по гепатокарциногенезу у рыб (1971, 1972, 1975), впервые получены экспериментальные дисгормональные опухоли у бесхвостых земноводных (1976), исследован индуцированный карциногенез у моллюсков (1978) и плоских червей (1981). Данные относительно роли факторов внешней среды в канцерогенезе, полученные В.В. Худoley и его учениками, послужили основой для выделения нового направления в сравнительной патологии опухолей – экологической онкологии (1991). Этот раздел в настоящее время приобретает особую актуальность в связи с ухудшающимся состоянием окружающей среды.

Анализируя вклад зарубежных исследователей нужно заметить, что на Западе преобладало эмпирическое направление; за редким исключением (Dawe C.J., 1973; Huxley J., 1961; Shilo B.-Z., Weinberg R.A., 1981; Manzo G., 1989) все они занимались преимущественно накоплением фактических данных, редко поднимаясь до широких обобщений. Среди таких авторов можно назвать В. Lucke, имя которого носит впервые найденная им и прекрасно изученная опухоль почек у леопардовых лягушек, H.G. Shlumberger, L.N. Ruben, M. Bolls, много работавших над проблемой экспериментального канцерогенеза у амфибий, К. Krig, работам которого сравнительная онкология обязана данными по онкогенезу у моллюсков, а также классиков генетики М. Stark и Т. Morgan, выполнивших важные исследования над пигментными новообразованиями у плодовой мушки. Из относительно немногочисленных обобщающих работ следует упомянуть книгу Дж. Гексли (J. Huxley) «Рак как биологическая проблема» (1961), автор которой широко использует данные сравнительной онкологии для построения и обоснования своих теоретических концепций, а также труд С.Д. Даве (1973), изучавшего распределение частот опухолей в эволюционном ряду.

В настоящее время благодаря трудам отечественных и зарубежных исследователей эволюционная онкология оформилась в самостоятельную дисциплину.

Нельзя сказать, что развитие сравнительной онкологии никогда не встречало противников на своем пути. Так, известный отечественный патолог И.В. Давыдовский (1961) прямо провозгласил бесполезность эволюционного подхода для решения онкологических проблем. В качестве исторической аналогии можно вспомнить знаменитую речь V. von Ebner (1911), заявившего о неприемлемости теории эволюции по отношению к анализу гистологических фактов. Сейчас, после работ А.А. Заварзина, Н.Г. Хлопина, А.В. Румянцева очевидна несостоятельность утверждения V. von Ebner: неправомерным оказался не сам филогенетический подход, а лишь рамки устаревших эволюционных представлений. Развитие современной сравнительной онкологии все более проясняет ошибочность взгляда И.В. Давыдовского.

Закончив краткое изложение истории сравнительной патологии опухолей, следует перейти к непосредственному изложению основных принципов применения эволюционного подхода в онкологии, отличающихся некоторыми особенностями вследствие специфичности анализируемого материала. Это своеобразие материала отличает филогенетический метод, применяющийся для решения вопросов эволюционной онкологии, не только от имеющегося в общей биологии, но и от применяющихся при изучении большинства проблем патологии. Так, например, если сравнительно-патологические исследования относительно легко выявляют ведущие звенья и общебиологическую суть воспалительной реакции, то значительно сложнее это сделать по отношению к опухолевому росту. Без учета этих особенностей немислимо никакое сравнительно-онкологическое исследование.

Первый, и важнейший принцип филогенеза опухоли состоит в том, что эволюция бластомы – это эволюция совокупности признаков, причем признаков, неблагоприятных для существования отдельных особей (что, однако, не исключает определенной полезной функции опухоли для существования вида в целом). Поэтому филогенез опухолевого роста неразрывно связан с историческим развитием организма, у которого он возникает. Хотя неоплазма и являет собой своеобразный эндогенный паразит, закономерности эволюции паразитов нельзя распространять на филогенез бластом, так как они соотносятся с организмом по типу «часть – целое». Исключение, быть может, составляют опухоли типа трансмиссионной

ноклеточные организмы все же представляют определенный интерес для эволюционной онкологии, поскольку в настоящее время у них установлено наличие предшественников онкогенов группы RAS. Такие гены обнаружены, например, у пивных дрожжей (Anders F., 1991). Они отчасти являются функциональными аналогами протоонкогенов высших животных, поскольку принимают участие в регуляции клеточного метаболизма и пролиферативных процессов. Кроме того, у этих организмов появляются и первые аналоги антионкогенов, функция которых заключается в ингибировании клеточного размножения.

У следующей филогенетической группы – колониальных организмов – до сих пор не описано никаких признаков спонтанной неопластической трансформации, что связано, вероятно, с их неявно выраженной многоклеточной структурой, поскольку многие представители этих весьма гетерогенных таксонов способны утрачивать колониальную организацию и существовать в форме одноклеточных особей. Нет и успешных попыток индукции опухолей у этих животных. Так, например, И.Н. Борисов (1978) при обработке мутагенами культур зоотрофной колониальной эвглены наблюдал усиление роста и образование бластулообразных колоний с внутренними полостями и гигантскими размерами, но без каких-либо признаков бластоматозного перерождения.

Более совершенной ступенью филогенеза животного царства являются губки. Эти организмы уже имеют стабильную многоклеточную структуру, однако четкая тканевая дифференцировка у них отсутствует (Заварзин А.А., 1945-1947г). Хотя некоторые авторы, например О. Тюзе (1968), и говорят о «тканях» у губок, все же эта точка зрения не является достаточно аргументированной. Лабильность клеточных структур достигает у этих животных такой степени, что даже элементы, вполне морфологически и физиологически специфичные, какими являются хоаноциты, способны уходить в мезоглею и «передифференцироваться» в направлении половых клеток (археоцитов).

Вследствие крайней примитивности организации, как верно отмечали Г.Б. Плис, В.В. Худoley (1979), у этих животных трудно ожидать наличия явлений истинного опухолевого роста. Действительно, до настоящего времени случаев спонтанных опухолей у губок не описано. Что касается экспериментальной индукции бластом, то здесь можно назвать работу Г.П. Коротковой, М.А. Желиховской (1966). Авторы воздействовали на колонии губок целым рядом канцерогенных химических соединений (ортотолуидин, 3,4-

гия, некоторые химические соединения) может активироваться и начать активно размножаться. Инфицированные особи с активированным К-фактором при контакте с незараженными инфузориями вызывают заражение и гибель последних. Именно эти явления дали некоторым авторам, например W.J. Wagtendonk (1969), повод утверждать, что если К-трансформация и не является истинным бластоматозным явлением, то, по крайней мере, близким его аналогом. Аналогию между К-феноменом и бластомогенезом видят в нарушении нормальной регуляции взаимоотношений между клетками. Однако, при этом не следует забывать, что клетки тканей человека и высших животных являются частями, а инфузии в культуре – целыми организмами, поэтому характер межклеточных взаимоотношений, а следовательно, и их нарушения в данных случаях весьма различны. Г.Б. Плис, В.В. Худолей (1979), хотя и признают за такой аналогией право на существование, все же считают ее «аналогией и не более». В новейшей работе Б.В. Громова (1998), посвященной эндоцитобионтам животных, автор вообще не нашел необходимым упомянуть об этом взгляде на сущность К-феномена. Этот исследователь рассматривает данное явление как своеобразную эпидемию, что, с нашей точки зрения, является верным.

Старые авторы (Metcalf M.M., 1928) описывали у опалин (*Opalina obtrigona* и *Protoopalina caudata*) цитологические аномалии (изменения морфологии ядер и клеток), которые они уподобляли соответствующим изменениям малигнизированных клеток млекопитающих. Однако вряд ли можно по столь неспецифичным признакам делать выводы о наличии у простейших неопластической трансформации, поскольку даже у высших животных и даже по таким явным морфологическим критериям, как атипичский инфилтрирующий тканевой рост, далеко не всегда можно верифицировать злокачественное перерождение клеток.

В экспериментах добавление в культуру инфузорий-парамеций канцерогенных ПАУ (3,4-бензпирен, метилхолантрен, 10,9-диметил-1,2-бензантрацен) вызывало стимуляцию размножения, причем неканцерогенные углеводороды такого эффекта не давали (Wolman M., 1939). Метилнитрозомочевина и метилнитрозоуретан в высоких концентрациях оказывали резкое токсическое действие. Метилнитрозоуретан в небольших концентрациях стимулирует рост и размножение (Ord M.J., 1965; Graffi A., 1967).

Таким образом, очевидно, что нет никаких сколько-нибудь существенных оснований для утверждений о наличии онкогенеза и подобных ему явлений в подцарстве простейших. Вместе с тем од-

венерической лимфосаркомы собак. Подобные неоплазмы, ввиду их крайней автономности и возможности естественного переноса на нового хозяина, видимо, могут эволюционировать самостоятельно. Они, например, представляют собой кариологически стабилизированную однородную группу, хромосомный набор которой имеет стойкие отличия от нормального кариотипа собаки (Погосянц Е.Е., 1979). Такие новообразования стоят особняком не только в онкологии, но и в биологии вообще, а потому представляют большой интерес для сравнительной патологии.

Поскольку филогенез опухоли неразрывно связан с эволюцией организма, следовательно, как «организация» бластомы зависит от филогенетического развития организма, так и структура организма в некоторой степени определяется эволюцией процесса неоплазии. Последнее на первый взгляд может показаться абсурдным, однако именно опасность возникновения опухоли послужила фактором эволюционного развития целого ряда антимутагенных систем (ДНК-репарации, апоптоза, возможно, некоторых механизмов неспецифического иммунитета). Примером же первого может служить увеличение многообразия гистогенетических форм бластом, которое растет с расширением спектра поражаемых тканей (Худолей В.В., 1993). Поэтому эволюция опухоли должна обязательно рассматриваться в связи с целым организмом, под углом ее взаимоотношений с органической целостностью, уровень эволюционного развития которой и определяет становление бластомогенеза. Важной, и главное, количественной характеристикой этих отношений является частота новообразований, возникающих у организма данного вида.

Так как эволюция опухоли происходит как развитие признака, значит, она происходит по тем же основным законам и под действием тех же факторов, что и другие признаки. В частности, в филогенезе неоплазии участвуют факторы наследственности, изменчивости и естественного отбора (Худолей В.В., (1974), а также принципы дивергенции, конвергенции, параллелизма, расщепления и т.д. Эти принципы, детерминируя ход развития органической системы, тем самым сказываются и на развивающейся в ней бластоме (см. главу 5).

Опухоль, хотя и является признаком, но признаком своеобразным. Она непосредственно не закладывается в эмбриогенезе, имеет свой, отличный от организменного, «онтогенез» (процесс прогрессии) и может совсем не появиться на протяжении всей жизни особи. Аналогом такого рода биологических явлений может

служить способность данного вида к регенерации. Это обстоятельство значительно ограничивает спектр эволюционных закономерностей, распространяющихся на развитие новообразований, а некоторые, такие как эмбриональная дивергенция, и исключает вовсе.

Процесс бластомогенеза разворачивается на всех уровнях организации живой материи, и прежде всего, на молекулярном. Эволюция собственно опухоли – это, в конечном счете, филогенез протоонкогенов и антионкогенных систем (хотя последние принадлежат не только молекулярному уровню организации). Поэтому эволюция неоплазии (как, впрочем, и большинства других биологических явлений) – в значительной мере молекулярная эволюция. Сказанное, однако, вовсе не означает игнорирования принципа органической целостности при рассмотрении процесса филогенеза новообразований, во-первых, хотя процесс онкогенеза разворачивается на всех структурно-функциональных уровнях, вплоть до организменного, иницирующая причина его лежит все-таки на молекулярном, а во-вторых, молекулярный филогенез – это эволюция не отдельных генов, а целостной системы генома (Тимофеев-Ресовский Н.В. с соавт., 1969). Более того, данные эволюционной онкологии (см. следующую главу) позволяют несколько иначе, чем предполагалось, взглянуть на молекулярные основы процесса онкогенеза. Как справедливо отмечал В.В. Худолеев (1993), концепция онкогенов проясняет лишь одно, хотя и очень важное звено бластомогенеза, поскольку в возникновении и течении последнего все же решающую роль играет становление определенного уровня организации живой системы.

Указанный принцип органической целостности как один из ведущих факторов в эволюции blastom, к большому сожалению, недостаточно хорошо понимается большинством исследователей.

Другим важным уровнем, на котором разворачиваются процессы онкогенеза, является тканевая организация. Важность этого уровня была показана установленным В.В. Худолеем (1976) филогенетическим порогом возникновения опухолевого роста. Между тем, утрата тканевой интеграции и есть один из фундаментальных признаков blastomatозного роста. Этим, в свою очередь постулируется важность стадий клеточной дифференцировки, на которых происходит формирование тканеспецифических признаков, для развития онкогенной трансформации: именно на этот период онтогенеза клетки последняя оказывается наиболее чувствительной к канцерогенным воздействиям. Справедливость этого утверждения была доказана более поздними работами (Дубинин Н.П., 1986). К сожа-

Г.Б., Худолей В.В., 1979)] удалось установить наличие у этих насекомых настоящих протоонкогенов, сходных по структуре с протоонкогенами позвоночных.

Существует и другая весьма распространенная точка зрения, которой придерживался, в частности, Н.Н. Петров (1947), а также некоторые более поздние авторы (Генчев Г., 1974; Поглазов А.Б., Шукинин Н.Н., 1980), согласно которой опухолевый рост охватывает как растительное, так и животное царство. Эти взгляды довольно популярны и в настоящее время, хотя по отношению к ним, по нашему мнению, справедливо замечание Л.М. Шабада (1947) о том, что у растительных организмов вследствие их морфофункциональных особенностей нет оснований говорить об истинной злокачественной трансформации; наблюдаемые «опухолеподобные» эксцессы роста, как указывал еще И.И. Мечников, скорее аналогичны атипичным разрастаниям регенераторного характера, нежели настоящему опухолевому росту.

Еще один взгляд на эту проблему был высказан Е.А. Финкельштейном и Н.Г. Руховым (1948). Эти авторы, получив отрицательные результаты при попытках индукции опухолей у хвостатых амфибий посредством введения канцерогенных полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), сделали предположение о совершенно ином характере онкогенных процессов у анамниевых животных, нежели у амниот; дальнейшие исследования по экспериментальному карциногенезу у амфибий не подтвердили этой гипотезы (Худолей В.В., 1976).

Для того чтобы решить вопрос о том, на какой стадии филогенеза впервые появляется настоящая злокачественная трансформация клеток, рассмотрим имеющиеся в литературе данные об опухолевом росте и опухолеподобных процессах у низших беспозвоночных животных.

Наиболее примитивная организация свойственна одноклеточным животным. Вследствие этого нахождения истинного опухолевого роста у них ожидать не приходится. Однако некоторые онкологи признают наличие в этой систематической группе патологических состояний, интерпретируемых как злокачественная трансформация клеток (Плисс Г.Б., Худолей В.В., 1979). К числу таких явлений, получивших толкование как своего рода неоплазия, особого внимания заслуживает К-фактор. Это вирус, поражающий обыкновенных парамеций (*Paramecium caudatum*, тип инфузории). Обычно он находится в латентном состоянии в ядерном аппарате клетки, но при различных внешних воздействиях (лучистая энер-

Выяснение его возможно двумя путями. Наиболее точным является, конечно, применение методов палеонтологических исследований, традиционных для эволюционной биологии. Однако палеопатологические данные об опухолевом росте чрезвычайно скудны и относятся, по вполне понятным причинам, почти исключительно к новообразованиям костной ткани (Шишкин М.А., Макридин В.П., 1998). Поскольку совершенно очевидно, что опухоль является значительно более филогенетически древней, нежели кость, то палеонтологический метод пока не в состоянии дать ответ на рассматриваемый в этой главе вопрос. Поэтому для его выяснения приходится прибегать к другому способу – установлению наиболее филогенетически древней таксономической группы современных организмов, у которых наблюдается истинный опухолевый рост. Конечно, этот подход не является абсолютно точным, так как всегда необходимо иметь ввиду возможность независимого развития данного явления у современных видов, вследствие чего они могут отличаться в этом отношении от своих филогенетических предков. С другой стороны, не исключается конвергентное развитие сходных процессов у стоящих эволюционно очень далеко систематических групп организмов. Это обстоятельство затрудняет решение вопроса о филогенетическом пороге возникновения опухолевого роста, хотя при достаточном критическом отношении оно может быть сведено к минимуму.

Разумеется, что с накоплением данных о бластоматозном росте в разных таксономических группах были высказаны и первые гипотезы о том, насколько широко распространено данное явление в живой природе. Одним из первых было предположение Мищенко И.П. (1940), согласно которому опухолевая трансформация представляет собой удел лишь позвоночных животных, а у беспозвоночных она не встречается. Описанные к тому времени довольно многочисленные случаи опухолей у последних автор склонен был объяснить тем, что это якобы не истинные опухоли, а «опухолеподобные процессы». Сходной точки зрения придерживался Л.М. Шабад (1947), однако он был более осторожен в выводах и считал, что бластоматозный характер новообразований у беспозвоночных нуждается в доказательствах. Эти взгляды в настоящее время представляют лишь исторический интерес, так как благодаря работам В.-Z. Shilo и R.A. Weinberg (1981), изучавших «меланотические опухоли» у личинок *Drosophila melanogaster* [в действительности эти опухоли происходят не из меланоцитов, а из клеток гемолимфы, в которых наблюдается отложение черного пигмента (Плисс

лению, недооценка и в значительной степени игнорирование эволюционного подхода в онкологии привели к тому, что явление, открытое в 80-х гг. XX века, могло быть постулировано почти на 10 лет раньше.

Еще одним весьма значимым уровнем развертывания процесса онкогенеза является организменный. Именно здесь проявляется важнейшее и, как показал J. Haxley (1960), общебиологическое свойство бластомы – ее способность приводить к гибели особи-носитель. Организменный уровень очень важно учитывать при решении целого ряда проблем эволюционной онкологии, прежде всего, вопроса об общебиологическом значении процесса развития новообразований, так как этот аспект накладывает свой отпечаток на механизмы эволюционного закрепления того или иного признака, характеризующего опухоли.

Многоуровневость развертывания процесса онкогенеза предъявляет некоторые требования к приложению сравнительного метода в онкологии, отличные от тех, которые имеются в большинстве других филогенетических дисциплин. Эти требования касаются в первую очередь правильной постановки вопроса о сравнимости тех или иных сторон процесса развития опухоли. Так, например, если в сравнительной гистологии сопоставляются между собой тканевые системы, границы между которыми относительно легко можно определить (в особенности для нервной ткани), то совсем иного порядка явления наблюдаются в учении об эволюции опухолей. С одной стороны, опухолевый рост охватывает все уровни организации живой материи, а с другой, во многом обусловленной первой – онкология представляет собой комплексную науку, включающую в себя данные множества дисциплин, таких как генетика, физиология, биохимия, морфология и др. Поэтому, применяя эволюционный подход в решении какой-либо онкологической проблемы, необходимо прежде всего выяснить, к какому органическому уровню принадлежат рассматриваемые явления. При выяснении этого вопроса в каждом конкретном случае необходимо руководствоваться данными о том, с какими именно сторонами процесса развития бластомы связано данное явление, и, следовательно, образующее с ними своеобразные патофизиологические связи. Например, с точки зрения проблемы о биологическом значении летального эффекта, вызванного развивающейся опухолью, маловажно, из каких гистологических элементов они возникают, ибо в этом случае перед нами явление иного, организменного или даже популяционного уровня. Поэтому, решая вопрос о таксономическом распре-

делении частот опухолей в указанном смысле, представляется ненужным сравнивать частоты новообразований определенных гистологических типов. Так, частота карциноматозных опухолей у крыс сравнительно невелика, однако процент спонтанных сарком достигает 10. У мышей наблюдается прямо противоположная картина. Конечно, в основе этих различий лежат особенности организации тканевых систем у этих животных, и на молекулярном и гистологическом уровнях проявления онкогенеза у них действительно различны. Однако на уровне целого организма указанные различия не столь существенны и отходят на второй план: и в том, и в другом случае развитие опухоли приводит к сходному эффекту – гибели пораженной особи.

Напротив, при исследовании эволюции новообразований в зависимости от экологических связей данного вида животного тканевой уровень организации требует обязательного учета, так как разные тканевые системы имеют совершенно различную характеристику с экологической точки зрения.

В некоторых случаях приходится считаться с многоуровневостью изучаемого явления. Так, например, рассматривая филогенез онкогенов, очень важно учитывать не только молекулярный, но и другие, в том числе и тканевой уровень, поскольку протоонкогены не только тканеспецифичны (Козлов А.П., 1987), но и результат их превращения в онкогены как следствие мутационных изменений, приводящих к онкогенной трансформации, подвергается эволюционной коррекции на разных уровнях, прежде всего на тканевом и организменном.

Только учет всех приведенных выше замечаний позволяет избежать грубых ошибок при применении сравнительного метода в онкологии. Последний, при правильном его применении, может дать и дает замечательные результаты в исследовании многих важных, фундаментальных онкологических проблем.

## Глава 2 ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОРОГ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА. ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ БЛАСТОМ В ЭВОЛЮЦИОННОМ АСПЕКТЕ

*Действительно, может ли ботаник, зоолог или врач пройти мимо жизненного процесса, проявляющегося во всей лестнице живых существ – от растений до человека, – мимо процесса, ведущего к причудливым, сложным, зачастую разрушительным и губительным для носителя наростам, возникающим из тех самых клеток, которые образуют собой нормальные органы и ткани всех этих существ?*

*Петров Н.Н., 1947*

### **§ 1. Возникновение неоплазии в филогенезе: опухоли и опухолеподобные аномалии у низших беспозвоночных**

Установление этапа филогенетического развития живых организмов, на котором происходит возникновение рассматриваемого явления, представляет собой тот отправной пункт, с которого должно начинаться любое эволюционно-биологическое исследование. Совершенно естественно предположить, что и опухолевый рост оформился лишь на определенном этапе органической эволюции (Худолей В.В., 1993). Именно с этого момента и начинается собственно эволюция изучаемого процесса. Принципиальная необходимость его установления обусловлена тем, что он позволяет определить, какие филогенетические преобразования привели к возникновению данного явления. Это, в свою очередь, помогает дать конкретное решение вопроса о том, какие предшествующие процессы послужили основой для формирования изучаемого феномена и, следовательно, выяснить его биологическую сущность и установить некоторые интересные особенности, которые могут ступенчатываться при дальнейшем филогенетическом развитии.

Исходя из этого, совершенно естественно, что вопрос о филогенетическом пороге возникновения опухолевого роста представляется одним из ключевых в эволюционной онкологии и возник одновременно с появлением этой дисциплины.

элементы не встречались. Морфология таких клеток позволяет трактовать их как проявление апоптоза гепатоцитов, в некотором роде аналогичное тельцам Каунсильмена у человека (Бережков Н.В., 1990). Интересной особенностью печени подопытных жаб является присутствие большого количества лимфоидных клеток, среди которых часто (до 0,5%) встречаются фигуры митозов. Необходимо также отметить большой полиморфизм ядер этих клеток. Характерно, что количество лимфоцитов в печени у жаб достоверно выросло по сравнению с контролем (от  $9,0 \pm 3,6$  до  $14,4 \pm 1,6\%$ ;  $p < 0,01$ ); у лягушек таких изменений не выявлено. Не наблюдалось и достоверных изменений в числе макрофагов в печени у лягушек. У жаб, напротив, этот показатель достоверно возрос (от  $0,65 \pm 0,65$  до  $6,8 \pm 3,6\%$ ;  $p < 0,01$ ). Интересно, что, несмотря на отсутствие достоверных отличий от контроля, в опытных группах у лягушек выявлена статистически значимая высокая корреляция между содержанием макрофагов в печени и митотическим индексом в гепатоцитах ( $r = +0,81$ ;  $p < 0,05$ ). Не исключено, что макрофаги в этом случае могут выступать как регуляторы пролиферации печеночных клеток. Частота микроядер у жаб и озерных лягушек достоверно увеличилась по сравнению с контролем (от  $8,5 \pm 0,47$  и  $13,8 \pm 6,60/00$  в контроле до  $15,9 \pm 0,9$  и  $24,0 \pm 1,00/00$  в опыте соответственно;  $p < 0,05$ ), тогда как у остромордой лягушки эти изменения были недостоверными ( $16,5 \pm 9,1$  в контроле и  $27,5 \pm 12,50/00$  в опыте;  $p = 0,1$ ). При этом показатели микроядерного теста имели статистически значимые различия между опытными группами *R. arvalis* и *B. bufo* ( $p < 0,05$ ); аналогичные различия в контроле имели тенденциозный характер ( $p = 0,08$ ). Что касается интерпретации данных о частотах микроядер в клетках костного мозга, то нужно прежде всего отметить большие отличия его цитологического состава у исследованных животных. У лягушек всех групп содержание лимфоидных клеток было в 3-4 раза выше, чем у жаб, причем во всех случаях  $p < 0,05$ . По-видимому, это обстоятельство сказалось на результатах микроядерного анализа, поскольку известно, что лимфоидные клетки обладают повышенной цитогенетической нестабильностью (Ильинских Н.Н. с соавт., 1992). Затруднительно на основании этих данных делать выводы о связи между уровнями мутагенеза и восприимчивости к опухолевому росту. Действительно, у лягушек в опытных группах выявлена корреляция между частотами микроядер и количеством лимфоцитов в костном мозге, носящая характер сильной тенденции ( $r = +0,61$ ;  $p = 0,062$ ). Еще более сильная зависимость этих параметров отмечена у контрольных жаб ( $r = +0,96$ ;  $p < 0,01$ ).

ter, R.T. Prehn (1976) на саркоматозных опухолях *Rana pipiens* обнаружили усиление бластоматозного роста в денервированных конечностях, что авторы связывают с уменьшением регенерационной активности. Наконец, М. Okamoto (1997) установил, что при канцерогенезе, индуцированном соединениями никеля в глазу тритона, наибольшей резистентностью обладает дорзальная радужка, которая, в отличие от вентральной, способна регенерировать хрусталик после лентэктомии. Автор считает предложенную им модель наиболее адекватной для изучения взаимоотношений между регенерацией и бластомогенезом.

Исходя из всего сказанного, видно, что проблема взаимоотношений регенерации и злокачественных новообразований окончательно не решена до настоящего времени и требует дополнительных исследований. Несмотря на это, уже сейчас ясно, что сводить природу бластом к извращенной регенерации неверно. То же говорят и многочисленные данные молекулярной биологии (см. Коган Е.А., 1996, Дубинин Н.П., 1986).

#### **§ 4. О возможности функционального значения онкогенеза в общебиологическом смысле**

Все перечисленные выше исследователи, пытаясь объяснить природу бластоматозного превращения клеток, априори считали онкогенез биологически вредным явлением (а чаще совсем не касались этой проблемы). Однако, дальнейшее развитие эволюционной онкологии и молекулярной биологии заставило пересмотреть вопрос о наличии у бластом какой-либо функции.

Считать бластомы исключительно вредным явлением в живой природе мешает уже сам факт их широкого таксономического распространения, а также упомянутые в начале главы данные о протоонкогенах. Действительно, наличие большого числа протоонкогенов в нормальных клетках и, кроме того, эволюционная консервативность (или конвергентное развитие?), следствием которой является сходство структуры (и функции) предшественников онкогенов позвоночных и беспозвоночных, не совместимо с представлением об исключительно негативной роли бластомогенеза в общебиологическом смысле. Между тем, прежде чем говорить о каком-либо целесообразном биологическом назначении бластом, необходимо выяснить, не являются ли их возникновение и развитие в филогенезе следствием недарвиновой или нейтральной эволюции, которая, как показывают данные М. Кимуры (Kimura M., 1985),

представляет собой чрезвычайно распространенное явление молекулярной эволюции. Однако по отношению к протоонкогенам этот вопрос решается легко. Очевиден вред, приносимый опухолью индивиду; если этот вред не компенсируется полезной для сохранения вида функцией, то бластома неизбежно становится вредным биологическим явлением. В этом случае процесс онкогенеза должен либо «выродиться» в течение филогенетического развития (т.е. частота спонтанных опухолей должна быть сведена к минимальной), либо находиться на пути к вырождению. Но этого, как будет показано ниже, не происходит; более того, в ходе эволюции наблюдается тенденция к учащению «спонтанных опухолей»<sup>4</sup>, а виды, находящиеся в состоянии эволюционного «расцвета», характеризуются значительно более высокой частотой самопроизвольных новообразований (Худолей В.В., 1992). Более того, вместо ожидаемого и более рационального, на первый взгляд, стремления адаптивной эволюции к минимальной вероятности развития бластомы наблюдается картина таксономического распределения восприимчивости к опухолевому росту, характерная для параллельного эволюционного развития. Таким образом, процессы онкогенеза в разных систематических группах поддерживаются эволюционными механизмами на определенном уровне, являющемся характерной для каждого конкретного вида характеристикой (см. главу 5). Этот уровень, очевидно, зависит от условий среды, в которых происходил филогенез данной формы животных. Из этого следует, что онкогенезу присуща какая-то важная биологическая функция (причем, по видимому, необходимая для эволюционного процесса), компенсирующая его негативное действие на отдельных особей. Сам по себе летальный эффект развития опухоли не является аргументом против существования положительной роли для существования вида в целом. Известно, например, что подавляющее большинство возникающих *de novo* мутаций также являются вредными, часто летальными для отдельных особей. В то же время прогрессивная эволюция невозможна без мутирования, так как именно этот процесс приводит к возникновению эволюционно новых генов. Мутантные, в том числе и летальные аллели накапливаются в популяции в гетерозиготном состоянии и служат в дальнейшем материалом для прогрессивной эволюции (Тимофеев-Ресовский Н.В. с соавт., 1969; Корольков А.А., Петленко В.П., 1977).

ных группах удалось выявить небольшие, но достоверные различия между исследованными видами. Наибольшее число микроядер найдено в печени жаб ( $16,0 \pm 0,9$  о/оо), несколько менее – у прудовой ( $14,81 \pm 0,57$  о/оо) и еще менее – у остромордой лягушки ( $15,5 \pm 0,36$  о/оо) (во всех случаях  $p < 0,01$ ). Таким образом, введение одинаковой дозы мутагена индуцировало образование большего числа aberrантных клеток у животных, отличающихся наибольшей невосприимчивостью к опухолевому росту. Этот факт позволяет говорить о том, что различия антимуtagenных систем этих животных находятся не на уровне инактивации канцерогена (иначе число индуцированных МНК цитогенетически измененных клеток у жаб не было бы выше), а на уровне элиминации мутантных клеток.

Исследование митотического коэффициента в печени обнаружило достоверное повышение этого показателя у жаб (от 0 до  $0,16 \pm 0,13\%$ ;  $p < 0,05$ ). У остальных животных изменения частот митозов в печени были недостоверными ( $p > 0,1$ ). Частоты митозов и микроядер в печени и костном мозге у подопытных остромордых лягушек перекрестно коррелировали друг с другом, тогда как достоверной связи между этими параметрами в самих органах не обнаружено ни в одной группе. Вероятно, причиной этого явилась небольшая величина исследованных выборок.

Морфологические изменения клеток печени жаб и лягушек при действии МНК были в общем сходными и соответствовали состоянию гиперфункции этого органа. Отмечено значительное увеличение размеров клеток и базофилии цитоплазмы с образованием светлого «дворика» возле ядра. Ядра таких клеток крупные, гиперхромные, с мелкозернистым хроматином и неправильными контурами. Указанные изменения были выражены в разных клетках в неодинаковой степени, что свидетельствует о функциональной гетерогенности популяции гепатоцитов амфибий. Встречались и гибнущие клетки с пикнотическими ядрами. Помимо этого, в препаратах из печени жаб, подвергнутых действию МНК, встречались клеточные элементы, имеющие весьма своеобразную морфологию. Это клетки правильной округлой формы с мутноватой полупрозрачной оксифильной цитоплазмой, содержащей небольшое количество мелких округлых эозинофильных гранул. Ядра таких клеток отличались неправильной формой и нечетко выраженными контурами, сливающимися с цитоплазмой. Хроматин ядра утрачивает зернистую структуру, имея вид гомогенной слабо базофильной массы, на фоне которой исключительно четко контурируется ядрышко, проявляющее резкую эозинофилию. В других группах эти

консервативности нуклеотидной последовательности и функциональных характеристик важнейшего индуктора апоптоза, гена онкосупрессора p53 (Лукьянова К.Ю. с соавт., 2000), а также большая древность апоптотических процессов, имеющих, как и опухолевый рост, у всех животных с тканевой организацией, включая и кишечнополостных, вместе с установлением той важной роли, какую играют эти процессы в протекании бластоогенеза у разнообразных видов живых организмов, делают эту вероятность довольно высокой. Для окончательного заключения о роли апоптоза в осуществлении видовой невосприимчивости к опухолевому росту необходимы данные об интенсивности апоптотической элиминации мутантно измененных (в том числе и опухолевых) клеток у устойчивых и чувствительных к онкогенным воздействиям видов животных, а в случае положительного ответа на этот вопрос – выяснение причин большей эффективности этих процессов у организмов с выраженной противоопухолевой резистентностью. Это, в свою очередь, может открыть новые подходы к более рациональному решению проблем профилактики и терапии злокачественных новообразований человека.

Нами (Манских В.Н., 2003) проведено сравнительное исследование частот цитогенетических aberrаций, морфологических изменений и содержания иммунокомпетентных клеток в печени и костном мозге в норме и после воздействия канцерогенным агентом из группы нитрозосоединений – N-метил-N-нитрозокарбамидом (МНК) на амфибий, различающихся по поражаемости опухолевым ростом (представителей семейств Bufoniae – *B.bufo* и *Raniae* – *R.arvalis* и *R.ridibunda*). Выбранный канцероген отличался тем, что его мутагенный эффект обусловлен непосредственным действием на ДНК за счет алкилирования азотистых оснований, входящих в состав нуклеотидов. Кроме того, это соединение подвергается спонтанному распаду в биологических жидкостях через 0,5-1 час после введения, что позволяет исключить особенности его метаболизма у исследованных животных. Результаты изучения частот микроядер, митозов, количества лимфоцитов и макрофагов в печени и костном мозге животных опытных групп в сравнении с контролем представлены в табл. 2-4.

Исследование частот микроядер в гепатоцитах контрольных животных не обнаружило достоверных видовых различий ( $p > 0,1$ ). У жабы этот показатель составил  $8,3 \pm 1,1$  о/оо, у остромордой лягушки –  $8,0 \pm 0,8$  о/оо, а у озерной –  $7,5 \pm 0,3$ . При введении МНК частоты микроядер во всех группах достоверно возросли ( $p < 0,01$ ). В опыт-

## § 5. Опухоль как атавистическая адаптивная реакция клеток на изменение условий окружающей среды

Впервые проблема биологического значения бластоогенеза в названном выше ракурсе была рассмотрена В.В. Худолеем, который в ряде статей (1976, 1978, 1991, 1992) изложил и обосновал взгляд на бластоматозный рост как атавистическую адаптивную реакцию на условия окружающей среды. Его точку зрения поддерживают некоторые другие исследователи, в частности G. Manzo (1989). На этой же гипотезе основывает свою концепцию и Е.В. Монцевичуте-Эрингине (2000), считающий новообразования частным вариантом резистентности клеток к повреждающим факторам.

Суть гипотезы В.В. Худолея заключается в толковании неопластических явлений как приспособительных реакций на изменения окружающей среды, возникших в ходе эволюции многоклеточных животных и претерпевших на протяжении длительного периода существования значительные преобразования. Убедительных доводов в онкологической литературе, говорящих в пользу такого предположения, как указывал сам В.В. Худолей (1992), в настоящее время нет. Для доказательства своей гипотезы автор прибегает к данным биологии развития низших многоклеточных, прежде всего к свойствам покоящихся бластогенетических структур (ПБС).

ПБС – это возникновение нового организма из комплекса соматических клеток, которые приобретают способность к размножению и осуществляют онтогенез посредством процесса, описанного П. Брианом (Brien P., 1968) и названного бластоогенезом. В случае гибели особи при воздействии неблагоприятных условий среды происходит развитие взрослого индивидуума из ПБС. По мнению В.В. Худолея (1992) общность природы процессов бласто- и бластоогенеза подтверждают следующие факты. И ПБС, и опухоли возникают под влиянием сходных факторов. Ультрафиолетовое излучение, ПАУ в вулканических выбросах, колебания температуры и влажности среды вызывают образование ПБС у широкого круга низших животных: мшанок, сцифоидных медуз, гидроидных полипов, асцидий (Макрушин А.В., Худолей В.В., 1991; Vock W., 1989; Powell N.A. et al., 1970). Многие из этих факторов являются канцерогенными. ПБС возникают из различных тканей (у мшанок, например, как из целомического, так и из эктодермального эпителия; из разных зачатков развиваются и зимующие почки асцидий). По мере продвижения по эволюционной лестнице спектр тканей, участвующих в образовании ПБС, расширяется, увеличивается (по

мнению Худолея В.В.) и частота поражаемости опухолями. По автору, эти явления имеют общую основу – усложнение структурно-функциональной организации и, следовательно, разнообразие тканей, участвующих как в образовании ПБС, так и в онкогенезе. Автономизация опухоли, как правило, ведет к гибели, то же наблюдается при ПБС: последние при своем формировании также выходят из-под контроля организма и, вступая на путь самостоятельного развития, приводят к смерти родительской особи. Другая общая черта новообразований и ПБС – наличие признаков низкой степени дифференцировки составляющих их клеток (анаэробный путь окисления, амебоидное движение, способность длительно переносить аноксию, обезвоживание и т.д.). Низкая степень дифференцировки клеток позволяет ПБС выполнять свою функцию – обеспечивает жизнеспособность покоящихся стадий в неблагоприятных условиях. К числу доказательств сходства бласто- и бластомогенеза В.В. Худолеем отнесены наблюдаемые при обоих процессах разнообразные реверсии (антигенные, биохимические, морфологические и т.д.). В этом, по мнению автора, заключается переход на более ранние стадии филогенетического развития (1976, 1992). В качестве примера такого рода явлений у ПБС приведены стратобласты мшанок, подоциты сцифомедуз, зимующие почки асцидий, по строению сходные с гастролой. Причем, по мнению автора, эти высшие билатеральные Triploblastika на период покоя становятся подобными Diploblastika, т.е. упрощаются до уровня кишечнополостных. При переходе в покоящееся состояние особь как бы омолаживается, уподобляясь раннему зародышу. Структуры организма, состоящего из высокодифференцированных клеток, распадаются.

Отмирание большей части колонии, фактически смерть родительской особи при образовании ПБС выглядит целесообразной и наблюдаются у представителей видов, неспособных в активном состоянии пережить неблагоприятный период. Малоустойчивые к вредным факторам внешней среды специализированные клетки фагоцитируются и служат источником запасных питательных веществ для более стойких, состоящих из малодифференцированных клеток ПБС, обеспечивая, тем самым, возможность переживания. Весьма вероятно, по В.В. Худолею (1992), что докембрийские предки использовали именно такой способ перенесения неблагоприятных воздействий. Позже, с усложнением структурной организации, совершенствованием регуляторных механизмов и поведенческих реакций, расширением экологических взаимосвязей, они перешли на принципиально иные, активные способы выживания в неблагоприятных условиях.

нию, все эти авторы игнорировали факт конвергентной эволюции устойчивости к опухолевому росту, и, вследствие неправильной постановки вопроса приводимый ими фактический материал является недостаточным для окончательных выводов. Следовательно, для адекватного анализа причин видовых различий в поражаемости неоплазмами требуются дополнительные исследования, направленные на изучение уровней спонтанных мутационных изменений, а также эффективности работы антимутагенных систем у видов внутри одного класса и даже более мелких систематических групп и сопоставление этих результатов с данными о частотах самопроизвольных опухолей. Между тем, учитывая, что неопластический рост представляет собой один из механизмов, осуществляющих регуляцию частот мутаций в популяциях (см. главу 3), и то, что действие этого механизма проявляется на очень высоком – организменном и даже популяционном уровнях (вследствие чего оно не может препятствовать индивидуальной изменчивости особей), увеличение его роли в этом процессе является адаптивно выгодным для активно изменяющихся видов, поскольку другие антимутагенные системы, действующие на более низких иерархических уровнях организации, тормозили бы индивидуальную изменчивость и эволюцию организмов. Следовательно, активностью антимутагенных механизмов, обеспечивающих элиминацию мутантно измененных, в том числе и опухолевых клеток, и следует объяснить колебания в поражаемости опухолями представителей разных семейств одного отряда. Выяснение вопроса о том, какое конкретно звено антимутагенной системы обеспечивает большую устойчивость отдельных видов к канцерогенным воздействиям, а также суть различий этих процессов у резистентных и чувствительных к возникновению неопластического роста животных – задача будущих, без сомнения, перспективных исследований. По-видимому, данное явление не состоит в прямой связи с активностью ДНК-репаративных систем, поскольку, например, выявлены большие отличия по этому признаку у человека и мыши – видов, сходных по уровню восприимчивости к возникновению опухолевого роста (Ильинских Н.Н. соавт., 1992).

Одним из наиболее вероятных механизмов, обуславливающих неоднородную видовую противоопухолевую резистентность, является элиминация мутантных клеток, осуществляемая апоптотическими процессами. Имеющиеся данные пока не позволяют сделать в этом отношении совершенно определенные выводы. Однако, твердо установленный в настоящее время факт дивергентной

Сравнимые данные о различиях иммунологических факторов невелики, однако эволюционный анализ позволяет исключить роль таких важных иммуномодуляторов, влияющих на течение опухолевого процесса, какими являются белки семейства макроглобулинов, данные об эволюционных преобразованиях которых (Зорин Н.А. с соавт., 1992) не соответствуют таксономическому распределению видовых различий в устойчивости к возникновению неоплазм.

Наиболее интересным и перспективным является, по-видимому, предположение Н.Н. Петрова (1961) и В.В. Худолея (1992, 1993) о связи между предрасположенностью вида к развитию опухолевого роста и уровнем его изменчивости. Действительно, как показывают данные сравнительно-онкологических исследований, наибольшей склонностью к изменчивости отличаются некоторые виды бабочек, дрозофил, лососи, куры, карпы, угри, лягушки, куры, собаки, мыши и др.; это как раз те виды, которые широко поражаются опухолями (Худолей В.В., 1992, 1993). Все они претерпели глубокие морфологические, функциональные и биохимические изменения, обусловленные различными факторами: адаптацией к условиям существования, миграцией особей, естественной селекцией, цикличностью, наличием метаморфоза, т.е. это виды, достигшие эволюционного расцвета, активно эволюционирующие и в настоящее время. В.В. Худолей, отметивший этот факт, практически отказывается от общепризнанного анализа указанной связи между изменчивостью и предрасположенностью к опухолевому росту. Изучение уровня мутационных изменений у этих видов в сравнительном аспекте привело к неоднозначным результатам. Одни авторы (в том числе и В.В. Худолей) предполагают, что с усложнением структурно-функциональной организации должна повышаться вероятность поломок в геноме живой системы и, следовательно, частота возникающих у данного вида опухолей. По данным других авторов, например Н.Н. Ильинских с соавт. (1992), исследовавших спонтанный мутагенез у представителей различных классов позвоночных животных с помощью микроядерного теста и анализа повреждений в метафазных хромосомах, наблюдается уменьшение частот спонтанных цитогенетических аберраций с течением дивергентной эволюции, что исследователи связывают с повышением эффективности функционирования антимутагенных систем (к числу которых они относят и ферментативные механизмы инактивации мутагенов – перекисей пероксидазой, атомарного кислорода супероксиддисмутазой, ПАУ арилгидроксилазой и др.). К сожалению

Все перечисленные признаки «неформального» (по выражению автора) сходства ПБС и непластического роста дают основания полагать, что опухоль – это атавистическая адаптивная структура, утратившая в процессе эволюции свое приспособительное значение, выродившись в извращенную реакцию.

После изложения основных доказательств, приводимых В.В. Худолеем в защиту своих воззрений, необходимо перейти к непосредственному разбору его гипотезы. К несомненным ее достоинствам относится попытка понять процессы онкогенеза в фундаментальных свойствах ранних форм низших многоклеточных организмов. Это один из элементов подлинного эволюционного подхода (Заварзин А.А., 1945-1947гг., Мечников И.И., 1893), причем элемент немаловажный, редко учитываемый создателями всевозможных онкологических теорий. Рациональным зерном гипотезы В.В. Худолея является выведение неопластических процессов из древних форм автономного роста, функция которых, по-видимому, действительно заключалась в адаптации к изменениям окружающей среды. В этом виде вышеизложенная концепция более или менее удовлетворительно решает проблему происхождения бластомогенеза. Однако, вместе с тем эти воззрения заключают в себе ряд существенных недостатков.

Прежде всего, гипотеза В.В. Худолея явно ошибочно трактует неоплазмы как атавистические образования у современных организмов. Дело в том, что атавистическими в сравнительной биологии считаются структуры (или процессы), находящиеся на пути вырождения, дегенерации. Между тем, как это было показано выше, онкогенез не только чрезвычайно широко распространен среди многоклеточных животных, но и подвергался многообразным дивергентным преобразованиям и далек от вырождения. Более того, как уже было сказано, именно у животных, находящихся в состоянии эволюционного расцвета, наблюдаются наиболее выраженные неопластические явления. Исходя из всего перечисленного, становится очевидной невозможность рассматривать канцерогенез как атавистический процесс. Причиной этой ошибки является отождествление функций ПБС и бластом. Следует подчеркнуть, что, имея много общего с физиологической точки зрения и, видимо, общее филогенетическое происхождение (из идентичных или сходных процессов), они, тем не менее, различны, и различия эти весьма существенны. Главное из них заключается в том, что в отличие от ПБС, фундаментальным свойством бластомы является *невозможность ее дифференцировки как целого* (Глазунов М.Ф., 1971). А так

как именно в дифференцировке, приводящей к развитию *целого* организма, и заключается биологическое значение ПБС, то, следовательно, современная функция опухоли никак не может быть сведена к функции ПБС. Поэтому нет достаточных оснований считать развитие неоплазмы выражением приспособительной реакции клеток. Недостаточно подкрепленным аргументами является представление об опухоли как о переходе клеток на более раннюю стадию филогенеза. Действительно, в настоящее время обнаружены факты, являющиеся исключениями из закона Долло (закон необратимости эволюции) (Любищев А.А., 1982). Однако для отнесения к их числу процесса развития новообразований необходимо подкрепить такой шаг соответствующим эволюционным анализом этого явления, отсутствующим в указанных работах автора. Как бы не были глубоки адаптивные изменения, даже в виде сильнейшей дегенерации организмов (а тем более ее части), они, тем не менее, представляют собой лишь один из вариантов определенной стадии филогенеза, ибо это фенотипические, а не генотипические изменения. Этот процесс соответствует не переходу на более ранние стадии филогенеза, а лишь своеобразной рекапитуляции признаков, проявляющихся в ходе онтогенеза, а, значит, и рекапитуляции филогенетического развития (см. главу 6). Аргументы, приводимые В.В. Худолеем как доказательство сходства опухолей и ПБС, не вполне адекватны. Общность факторов, вызывающих бласто- и бластомогенез, не доказывает общности их этиологии (которая, как известно, определяется взаимодействием фактора и субстрата). Более того, этиология этих процессов, по-видимому, различна: бластомогенез представляет собой фенотипическое, а бластомогенез – генотипическое изменение. Но даже общность этиологии еще не говорит об общем биологическом характере явлений; функциональное различие между ними очевидно. Поэтому смерть особи вследствие развития опухоли и возникновения ПБС – биологически неравнозначные явления. Неправомочным является сопоставление как идентичных явлений увеличения частоты новообразований и расширение в ходе прогрессивной эволюции спектра тканей, вовлекаемых в процесс онкогенеза, – закономерности филогенеза их различны. В связи с этим следует упомянуть, что у низших животных с выраженной способностью к образованию ПБС, например, у кишечнополостных, наблюдаются и совершенно не связанные с бластомогенезом неопластические новообразования (каликообластные эпителиомы у коралловых полипов (Peters E. et al., 1986)). Что касается варианта гипотезы В.В. Худолея, предложенного Е.В. Монцевичу-

устойчивости к опухолевому росту различной способностью видов к репаративной регенерации (Токин Б.П., 1970; Waddington С.Н., 1956) не выдерживает критики: уровень регенерационной способности у настоящих жаб и морских свинок существенно не отличается от такового у лягушек и мышей, несмотря на большие различия в их естественной противоопухолевой резистентности (подробнее о взаимоотношениях между регенерацией и неоплазией см. главу 3). Предположение, согласно которому механизм ингибирования опухолевого роста осуществляется посредством аутогении (Худoley В.В., 1992), основанное на наблюдениях экспериментального канцерогенеза у планарий (Худoley В.В., Ермошенков В.С., 1981), не может быть принято по причине того, что подавляющее большинство позвоночных и беспозвоночных животных не способны к этому процессу. Большого внимания заслуживает обнаруженный В.В. Худолеем, О.А. Сиренко (1978) факт интенсивного разрастания стромы и картины «удушения» опухолевых клеток элементами соединительной ткани при регрессии экспериментально индуцированных нитрозаминами базофильно-клеточных опухолей пищеварительных желез моллюсков, так как именно интенсивными разрастаниями стромы отличаются новообразования у животных с выраженной естественной противоопухолевой резистентностью. Кроме того, в настоящее время накоплен большой материал, свидетельствующий о важности стромально-опухолевых взаимодействий для детерминации направления развития бластомы (Серов В.В., 1999). Однако для окончательного решения этого вопроса необходим целый ряд более детальных исследований, поскольку не исключена вероятность, что в названном случае наблюдались всего лишь картины вторичной реакции соединительно-тканевых элементов стромы на гибель опухолевых клеток.

Предположение W. Вокс (1963), согласно которому резистентность к кожным карциномам у крыс и морских свинок объясняется низкой, по сравнению с мышами, абсорбцией канцерогена эпидермисом кожи, нельзя признать адекватным ответом на вопрос о причинах видовых различий в устойчивости к возникновению опухолей у этих животных. Эта гипотеза не объясняет несравненно более высокие частоты спонтанных новообразований у мышей и крыс по сравнению с морскими свинками. Она способна обозначить лишь причину более частого, нежели у мышей, получения в условиях экспериментального кожного бластомогенеза у крыс не карцином, а сарком.

Из того факта, что эволюция видовой устойчивости к опухолевому росту протекает согласно закономерностям конвергентного эволюционного развития, можно постулировать сходство механизмов, обеспечивающих резистентность к возникновению новообразований у животных с одинаковым ее уровнем вне зависимости от филогенетического положения. Отсюда вытекает практически важное следствие, согласно которому данные о механизмах этого феномена, полученные на представителях какого-либо класса позвоночных, могут быть интерпретированы на все остальные классы этой группы организмов.

Что касается беспозвоночных, то в этом случае трудно сделать безупречные выводы ввиду их недостаточной изученности в онкологическом отношении. Однако, имеющиеся скудные данные, а также большое сходство структуры протоонкогенов позвоночных и беспозвоночных животных (Shilo B.-Z., Weinberg R.A., 1981) позволяют, согласно принципу корреляций Н.Н. Шмальгаузена (1938), предполагать принципиальное сходство антионкогенных систем, обеспечивающих видовую резистентность к возникновению опухолей и механизмов их эволюции с таковыми у хордовых, что не исключает существование некоторых дивергентных различий между ними. Системы, обуславливающие существование разбираемого в этой главе феномена, вероятно, являются очень древними и, возможно, оформившимися одновременно с возникновением истинного опухолевого роста для обеспечения регуляции частоты его возникновения.

### **§ 3. Причины видовых различий в поражаемости опухолями**

Большую теоретическую и практическую важность представляет вопрос о конкретных механизмах, обеспечивающих видовые различия в возникновении бластом (Васильев Н.В., 1988; Манских В.Н., 1999). Некоторые авторы, в частности W. Antopol et al. (1952), пытались объяснить одно из проявлений противоопухолевой резистентности – спонтанную редукцию новообразований – остановкой физиологического доминирования в системе «опухоль – организм». Такое объяснение, безусловно, правильно, так как еще Д.И. Головиным (1971) было показано, что именно взаимоотношениями с целым организмом определяется направление развития новообразования (см. главу 6), однако слишком неконкретно, чтобы на его основании разрабатывать подходы к изучению рассматриваемой в этой главе проблемы. Попытка объяснить колебания

те-Эрингене (2000), то ее слабым местом является отсутствие указаний на механизм закрепления бластомогенных процессов в филогенезе. Адаптация клеток к условиям среды путем их злокачественного перерождения приведет к смерти особи и, следовательно, будет лишена адаптивного смысла для особи и вида в целом.

Таким образом, давая вполне адекватный ответ на вопрос о происхождении неоплазм (из процесса подобного, но не идентичного ПБС), гипотеза В.В. Худолея неудовлетворительно объясняет биологическую роль и эволюционную сущность бластом современных животных.

### **§ 6. Гипотеза «избыточных клеточных масс»**

С выяснением молекулярных сторон процесса бластомогенеза появляется и ряд гипотез об общебиологической роли протоонкогенов, онкогенов и бластом. Роль протоонкогенов как генов, участвующих в процессах регуляции клеточного деления при регенерации и эмбриогенезе, т.е. в процессах нормального морфогенеза, в настоящее время очевидна. С точки зрения эволюционной онкологии, интересна другая сторона проблемы, а именно – обусловленная ими возможность развития опухоли, т.е. биологический смысл процесса превращения протоонкогенов в онкогены. Подавляющее число молекулярных биологов видят функцию протоонкогенов исключительно в регуляции клеточной пролиферации, а бластомы рассматривают как «досадный» сбой в работе регуляторных генов. Выше была показана необходимость выполнения опухолевым ростом адаптивной функции. Очевидно, что это замечание относится и к явлению возникновения онкогенов из протоонкогенов. К числу гипотез, пытающихся объяснить смысл этого процесса с эволюционно-адаптивной точки зрения, принадлежит выдвинутая А.П. Козловым (1987) концепция «конкурентных взаимоотношений между генами», которую иначе можно назвать гипотезой «избыточных клеточных масс».

А.П. Козлов (1987) следующим образом объясняет общебиологическую роль протоонкогенов, онкогенов и бластом. Для эволюционного возникновения новых типов клеток прежде всего должны возникнуть эволюционно новые гены. По данным Т. Dobzhanskij et al. (1977), даже близкие виды различаются не менее чем на 100 экспрессируемых генов, а образование новых клеточных форм вообще является макроэволюционным событием. После возникновения последних новые гены должны экспрессироваться в

достаточном числе клеток, чтобы возникший клеточный тип был адаптивно выгоден организму.

Предшествующие клеточные типы обладают ограниченными возможностями для экспрессии новых генов. По А.П. Козлову (1976, 1979) гены на различных этапах реализации закодированной в них генетической информации через посредство генных продуктов вступают в конкурентные отношения, которые вытекают из общности их ресурсов (очевидно, автор имеет в виду предшественники мРНК, а также факторы и ферменты транскрипции). Следствием этого является взаимное ограничение синтетических способностей генов. С увеличением числа генов в геномах эволюционирующих организмов должны иметь место усиление конкуренции к появлению несовместимости между генами, т.е. к таким взаимодействиям, следствием которых является полная репрессия генов.

Согласно мнению А.П. Козлова (1987), отношения несовместимости должны были неизбежно привести к блоку дальнейшей прогрессивной эволюции. Это противоречие автор решает, постулируя нейтрализацию несовместимости за счет пространственно-временного разграничения продуктов несовместимых генов. У многоклеточных такое разграничение достигается за счет дифференцировки клеток. Поэтому геном многоклеточного организма должен был эволюционировать параллельно с увеличением числа клеточных типов (Козлов А.П., 1976; Kozlov A.P., 1979).

Согласно мнению С. Оно (1973г), эволюционно новые гены могут возникнуть из избыточных копий (дубликатов) старых. Эти копии, являясь безусловно необходимыми организму, выходят из-под контроля естественного отбора, накапливая мутации, что приводит со временем к возникновению эволюционно новых генов. По А.П. Козлову, новые типы клеток, как и старые, возникают из «избыточных клеточных масс», которые не являются функционально необходимыми; дифференцировка в другом направлении функционально необходимых клеток привела бы к гибели организма. Конкуренция со стороны эволюционно старых генов должна быть понижена в клетках «избыточных масс», что необходимо для экспрессии новых. Это означает, что филогенетически старые гены должны быть неактивны или малоактивны, а клетки «избыточных масс» недифференцированными. Процесс пролиферации этих клеток происходит автономно.

Поскольку опухоли представляют собой типичнейший автономный рост анапластических элементов, то, по А.П. Козлову, именно они являются поставщиками «избыточных клеточных

личие сравнительно одинаковых максимальных и минимальных частот опухолей во всех классах позвоночных вне зависимости от уровня их дивергентного развития, а также большого количества промежуточных форм и независимость восприимчивости видов к опухолевому росту от филогенетического родства, наконец, сходные черты морфологии и патологии бластом у животных со сходным уровнем резистентности, можно сделать вывод о том, что в основе филогенеза этого признака лежат принципы конвергентного эволюционного развития, что является выражением частного случая всеобщей закономерности, открытой Л.С. Бергом (1920), Н.И. Вавиловым (1920) и А.А. Заварзиным (1923) и получившей название параллельной эволюции.

Наглядно взаимоотношения между конвергентным развитием видовой устойчивости к опухолевому росту и дивергенцией позвоночных могут быть иллюстрированы следующей схемой. Обозначим описанные выше ряды постепенной градации исследуемого признака в виде линий, направленных от наименее к наиболее резистентным к опухолевому росту формам, обозначив последние соответствующей буквой с индексом, указывающим приближительные частоты возникающих у данных видов самопроизвольных новообразований (0 – казуистика, 10 – около 10%), а ход дивергентной эволюции позвоночных – вертикальными линиями. Полученная схема (рис. 5) взаимоотношений между эволюционным развитием резистентности к возникновению бластом и дивергентным филогенезом полностью соответствует построенной аналогичным образом на гистологическом материале схеме А.А. Заварзина (1923), демонстрирующей взаимоотношения между конвергентной и дивергентной эволюцией (рис. 6).

*Р и с. 6*

Говоря о факторах и причинах такого механизма эволюционного развития восприимчивости к опухолевому росту, ведущую роль следует приписать стабилизирующему отбору, имеющему частотно-зависимый характер обеспечивающему относительное видовое постоянство указанного признака, и в значительно меньшей степени – движущему, который является выражением приспособления к меняющейся среде обитания и обуславливает вариации частот спонтанных опухолей в популяциях одного вида, обитающих в разных экологических условиях.

дать развитие новообразований лишь у 17% особей (Sakr S.A. et al., 1989). Приведенные данные являются вполне сравнимыми в силу того, что канцерогенные нитрозамины обладают выраженным органотропным действием, вызывая только опухоли кроветворных органов и тканей, имеющих эндодермальное происхождение, поэтому сопоставлению подвергаются опухоли ограниченных гистогенетических групп.

*Рис. 4*

**Рис. 4. Связь между подотрядами и семействами отряда сельдеобразных (Clupeiformes) и поражаемость опухолевым ростом. Тонкие линии – семейства, толстые – подотряды. Прямоугольники – наиболее изученные семейства; относительная встречаемость опухолей обозначена интенсивностью контуров. 1 – Clupeoidei (сельдевидные); 2 – Salmonoidei (лососевидные); 3 – Stomatoidei; 4 – Dntodontoidei; 5 – Osteoglossoidei; 6 – Notopteroidei (Финкельштейну Е.А., 1961).**

Нужно отметить, что опухоли у устойчивых к бластомогенным воздействиям видов отличаются некоторыми особенностями морфологии и патологии: менее злокачественным течением, плохой перевиваемостью, сравнительно редким метастазированием, интенсивным разрастанием стромы [тогда как у восприимчивых мышей, например, никогда не бывает скirrosных раковых опухолей (Петров Н.Н., 1947)].

Поскольку, исходя из изложенных выше данных, реальность различий животных разных видов по восприимчивости к возникновению опухолевого роста можно считать установленной, необходимо решить вопрос о закономерностях эволюционного развития этого явления.

*Рис. 5*

**Рис. 5. Эволюция видовой устойчивости к опухолевому росту и ее связь с дивергентным филогенезом подтипа позвоночных (Vertebrata).**

Учитывая своеобразие таксономического распределения (различную поражаемость видов одного отряда при сравнительно одинаковой восприимчивости отрядов одного класса в целом), на-

масс». Здесь, однако, автор делает оговорку, что речь идет о ранних стадиях прогрессии или о каких-то опухолеподобных процессах, крайнем выражением которых являются бластомы. После начала экспрессии новых генов клетки новообразования должны дифференцироваться и потерять предшествующую автономию. Организмы, имеющие стабилизированные новые диффероны, должны затем подвергаться селекции посредством естественного отбора.

По А.П. Козлову, само по себе возникновение новых генов не приводит к непосредственному увеличению числа типов клеток; первые, даже будучи потенциально выгодными, остаются «молчащими» до появления условий их экспрессии. Отсюда автор делает вывод, что эволюционной ролью клеточных онкогенов и протоонкогенов могло быть поддержание в эволюционирующих популяциях определенного, наследственно детерминированного уровня автономных пролиферативных процессов (бластом) и, таким образом, содействие экспрессии эволюционно новых генов. После возникновения нового типа клеток соответствующие онкогены должны превратиться в специфические регуляторы деления клеток. Из этого следует, что должно существовать около 200 различных протоонкогенов – по числу типов клеток, насчитывающихся у высших животных.

Так как, согласно гипотезе А.П. Козлова, новый тип клеток возникает в результате совпадения относительно независимых процессов, протекающих на различных структурных уровнях (генов, клеток, популяций клеток) и последующего отбора, это должно быть относительно редким эволюционным событием: за  $10^9$  лет эволюции многоклеточных организмов у них развилось только около 200 специализированных клеточных типов. Поскольку для любого эволюционного процесса необходима популяция организмов, должны быть популяции с генетически закрепленной предрасположенностью к опухолям определенной локализации. Аналогом таких популяций, по А.П. Козлову, служат высокораковые линии лабораторных животных. Более того, по мнению автора, популяции опухоленосителей могут оказаться теми переходными формами между группами организмов, стоящих на различных ступенях филогенетического развития, которые отсутствуют в палеонтологической летописи. В определенные периоды филогенеза в этих популяциях дифференцировка опухолевых клеток должна быть достаточно частым событием, чтобы давать популяции организмов с новым типом клеток. В свою очередь, новые типы клеток могут принимать участие в формировании эволюционно новых тканей и ор-

ганов. Таким образом, опухоли рассматриваются как проявление эволюционирующего организма или эволюционной тенденции к увеличению числа клеток в многоклеточном организме (Kozlov A.P., 1979). Опухоли могут давать начало новым типам клеток, если неопластическое развитие совпадает с экспрессией в этих клетках эволюционно новых генов, имеющих адаптивное значение. Имеется ввиду, что эти гены возникли в ДНК зародышевых клеток, а не в клетках опухолей. Именно благодаря этому, по А.П. Козлову, опухоли, хотя и редко, могли играть положительную эволюционную роль.

В качестве доказательств своей гипотезы автор приводит следующие данные:

1. Опухоли и опухолеподобные процессы широко распространены у многоклеточных организмов (Dawe C.J., 1969). Имеются указания на то, что в группах, достигших наибольшего эволюционного успеха, относительно выше частота встречаемости опухолей, например, у костистых рыб (Osteichthyes) по сравнению с хрящевыми (Chondrichthyes) (Dawe C.J., 1973).
2. Тканеспецифичность и эволюционный консерватизм клеточных онкогенов (Cooper G.M., 1982; Bishop J.M., 1981).
3. Способность опухолевых клеток к дифференцировке. Давно установлено, что клетки многих опухолей, включая лейкозные, способны дифференцироваться как *in vivo*, так и *in vitro*: дифференцировка сопровождается утратой злокачественности (Minz B., Fleishman R.A., 1981). По мнению А.П. Козлова (1987), удачным примером дифференцировки в новом направлении можно считать кожные рога, возникшие в ответ на различные воздействия у птиц и млекопитающих, которые в некоторых случаях представляют собой ороговевающие папилломы (Willis R.A., 1967).
4. Активация в опухолевых клетках большого числа генов, не работающих в гомологичных нормальных клетках. Известно, что в опухолевых клетках синтезируются белки, не характерные для соответствующих им нормальных клеточных прототипов, в частности эмбриональные протеины. Как было показано методами изучения генетической сложности суммарной информационной РНК опухолевых клеток, число генов, работающих в клетках бластомы и не функционирующих в гомологичных нормальных клетках, может достигать нескольких тысяч (Supovit S.C., Rosen J.M., 1981). Среди них могут быть и эволюционно новые.

бластом и видов, у которых опухоли являются казуистикой, существует множество промежуточных форм с самыми разнообразными частотами самопроизвольных новообразований.

Так, наиболее изученные представители класса млекопитающих образуют, в порядке возрастания восприимчивости к опухолевому росту, следующий ряд: морская свинка – обезьяна – кролик – лошадь – собака – крыса – мышь – человек. Аналогичные ряды могут быть построены для любого другого класса позвоночных. Очевидно, что животные филогенетически очень близких видов обнаруживают большие различия в резистентности к возникновению опухолевого роста. Например, к одному и тому же отряду (грызуны) принадлежат как часто поражаемые опухолями мыши, так и весьма устойчивые к развитию бластом морские свинки. Очень интересны в этом отношении человек и человекообразные обезьяны, поскольку они резко различаются по частотам описанных у них спонтанных новообразований. Ранее эти различия были склонны объяснять значительно худшей изученностью обезьян с онкологической точки зрения (Петров Н.Н., 1947). Однако анализ литературных данных, проведенный Д.Ш. Бениашвилли с соавт. (1992), показал, что отличия эти – реально существующий факт: к 1992 г. опубликованы сообщения всего лишь о 12 случаях спонтанных злокачественных опухолей у обезьян, что уже не может быть объяснено малым числом обследованных животных.

Что касается данных экспериментальной онкологии, полученных с применением нитрозосоединений, то хотя они недостаточно точны для полноценных количественных сравнительных исследований, поскольку в разных сообщениях варьируют условия опыта (химическое строение канцерогена, способ введения и др.), но в целом подтверждают наличие указанных выше различий в резистентности видов к опухолевому росту. Так, например, в классе млекопитающих у мышей и крыс, отличающихся большой частотой спонтанных бластом, удавалось вызвать новообразования с помощью диметилнитрозамина в 46 и 40% соответственно (Pliss G.B. et al., 1982), тогда как у редко поражаемых спонтанными опухолями обезьян удается индуцировать бластомы лишь у 13% особей (Бениашвилли Д.Ш. с соавт., 1992). Аналогичным примером может служить класс земноводных, где у восприимчивых к возникновению опухолевого роста шпорцевых лягушек использование того же бластомогена позволяет получить неоплазмы у 42% подопытных животных (Pliss G.B. et al., 1982). В то же время у жаб применение нитрозосоединений в сходных условиях опыта позволяет наблю-

foviae) опухоли описаны как казуистика. В то же время у настоящих лягушек (*Ranae*) и когтистых жаб (*Xenopus*) частоты спонтанных новообразований достигают 7% (Худолей В.В., 1976). Класс рептилий изучен весьма слабо, вследствие чего в настоящее время невозможно указать в нем аналогичные группы животных. В классе птиц наибольшей поражаемостью отличаются куры (10%), очень редко встречаются опухоли у утки-кряквы (0,2%); волнистые попугаи занимают в этом отношении промежуточное положение (5,4%) (Шабад Л.М., 1947). На примере этой систематической группы животных видно, что высокие частоты спонтанных опухолей отнюдь не являются прерогативой видов, подвергнутых доместикации. Относительно класса млекопитающих нужно указать на наличие целого ряда видов с примерно одинаковыми максимальными частотами спонтанных новообразований (мышь, собака, крыса), составляющими около 10% (Петров Н.Н., 1947). К группе чувствительных к онкогенным воздействиям видов относится и человек, однако, в связи с тем, что он характеризуется большой сложностью в экологическом отношении, поражаемость опухолями колеблется в довольно широких пределах, составляя в среднем 8-10% (Церковный Г.Ф. с соавт., 1975). Напротив, известное лабораторное животное – морская свинка – отличается выраженной устойчивостью к возникновению опухолевого роста, и до настоящего момента опубликованы лишь казуистические описания новообразований у особей этого вида.

Таким образом, в каждом изученном в онкологическом отношении классе позвоночных выявлены виды, очень резко различающиеся по восприимчивости к опухолевому росту, причем максимальные частоты спонтанных опухолей у них составляют довольно постоянную величину, колеблющуюся в диапазоне около 10%, не обнаруживая, вопреки мнению некоторых авторов (Худолей В.В., 1993) значительной тенденции к увеличению с усложнением структурно-функциональной организации животных, являющимся выражением дивергентной эволюции. Таксономических групп, совершенно свободных от опухолевого роста, до настоящего времени не найдено и, по-видимому, их не существует вовсе<sup>6</sup>. Это обусловлено не только наличием в клетках всех животных, имеющих тканевую организацию, протоонкогенов как универсальных регуляторов клеточного размножения и дифференцировки, но и той биологической ролью, которую играет неопластический рост в живой природе (см. главу 3). Важно обратить внимание на тот факт, что в каждом классе, помимо видов с максимальными частотами

5. Примеры процессов, патологических для индивидуальных организмов, но имеющих положительное эволюционное значение. Прежде всего, это уже упомянутый выше мутационный процесс. Другим примером являются вирусы. Имеются данные, согласно которым вирусы могут играть эволюционную роль, перенося гены между различными группами организмов при помощи трансдукции и тем самым способствуя скачкообразному изменению наследственных свойств организмов путем встраивания чужеродных генов в ДНК хозяина (Anderson N.G., 1970; Renney D.C., 1974; Zdanav V.M., Tikchonenko T.I., 1974). Согласно другим взглядам, протовирусы могут играть роль в возникновении новых генов, являясь одним из механизмов, приводящих к дупликации нуклеотидных последовательностей (Temin H.M., 1974). В связи с этими утверждениями автор полагает, что между обнаруженной способностью онковирусов интегрироваться в ДНК герминативных клеток (Sheinin R., 1981) и индуцировать образование опухолей существует взаимосвязь – эти процессы участвуют в возникновении новых типов клеток.

Автор считает свои утверждения доступными для экспериментальной проверки. В качестве таковой А.П. Козлов называет молекулярно-биологическое исследование генетической сложности информационных РНК популяций и изучение возможности дифференцирования опухолевых клеток в новых направлениях посредством методов генной инженерии («генную терапию» с использованием вирусных векторов).

Завершив изложение гипотезы «избыточных клеточных масс» и ее аргументации, перейдем к непосредственной их оценке.

Не вызывает возражения тезис о том, что явление, вредное для отдельных особей, может иметь важное эволюционное значение (см. выше). В остальном же эта гипотеза оставляет желать много лучшего, так как она построена на большом числе неоправданных допущений и, кроме того, имеет значительные пробелы в своих эволюционных построениях.

Главный недостаток, выявленный уже при ближайшем рассмотрении гипотезы А.П. Козлова и который делает ее совершенно неприемлемой – это отсутствие указаний относительно механизма закрепления нового типа клеток в эмбриональном гистогенезе. Допустим, у одной из особей какого-то вида возникла бластома, дифференцировка которой в новом направлении привела к возникновению адаптивно выгодного клеточного типа. Такая особь, вне всяко-

го сомнения, будет отличаться от остальной популяции: ее конкурентоспособность явно выше в случае, если этот новый клеточный дифферон получит адекватные условия для осуществления своих функциональных возможностей. В такой сложной и сбалансированной системе, какой является многоклеточный организм, это более чем маловероятно. Но будут ли обладать этим типом клеток потомки этого организма? Разумеется, нет, поскольку полезные новые гены в эмбриональных клетках будут репрессированы и признак не будет передаваться по наследству. Для образования нового типа клеток у потомков необходимо не только возникновение бластомы той же локализации и гистогенеза, но дифференцировка именно в том же направлении, что у родительской особи. А так как, по автору, совпадение этих событий – крайне редкое явление (возникновение при этом нового клеточного типа еще менее вероятно, поскольку, как указал сам А.П. Козлов, для формирования нового филодифферона требуется не менее 100 новых генов), то все рассуждения исследователя о возможной роли опухолей для осуществления функций эволюционно новых генов оказываются несостоятельными, поскольку эта гипотеза неизбежно возвращается к старой концепции Ж.-Б. Ламарка о наследовании приобретенных признаков. Совершенно очевидно, что только закрепленные в онтогенезе свойства могут передаваться по наследству. Возникновение этих признаков в филогенезе и адекватные механизмы их закрепления в онтогенезе изучены еще в старых работах А.Н. Северцова (1934), создавшего учение о преадаптациях. Им было доказано, что признаки крупных систематических групп (к которым можно отнести и клеточные типы) возникают путем образования и суммирования отклоненной в ходе эмбрионального развития, получивших название филоэмбриогенезов (к числу которых относятся архалаксис, анаболия и девиация). Полезные адаптивные свойства организмов возникают, как было доказано А.Н. Северцовым, на основе преадаптаций, сущность которых заключается в усовершенствовании или утрате органов прежней функции (например, преобразование жаберных дуг в челюсти или висцерального скелета в структуре внутреннего уха у хордовых), а также путем модификации эмбриональных структур. Поэтому очевидна совершенная ненужность допущения существования «клеточных масс» для формирования новых признаков (будь то клетки, ткани или органы).

Помимо указанного, гипотеза А.П. Козлова не учитывает ряд других, не менее существенных вопросов. Так, например, этой гипотезе противоречит фундаментальное свойство бластом, упомяну-

ных систем (эпоксидгидразы и арилгидроксилазы), обеспечивающих метаболизм и активацию проканцерогена, а не элиминацию опухолевых клеток (Bushee D.L. et al., 1978). По-видимому, единственной группой бластомогенных соединений, пригодной для указанной цели, являются нитрозосоединения, поскольку в настоящее время установлена их высокая канцерогенная активность не только по отношению к представителям всех классов позвоночных, но и для целого ряда крупных систематических групп беспозвоночных животных – планарий, членистоногих, моллюсков (Худолей В.В., Ермощенко В.С., 1981; Худолей В.В., Сиренко О.А., 1978; Плисс Г.Б., Худолей В.В., 1979).

Полученные таким путем данные, при обязательном сопоставлении с результатами изучения частот спонтанных новообразований, будут отражать в первую очередь эффективность элиминации опухолевых клеток, а не утилизацию бластомогенного агента. Доказательством этого, как будет показано ниже, является совпадение устойчивости вида к возникновению спонтанных опухолей и действию канцерогенных нитрозаминов.

Конечно, получение полных и безупречных сравнимых данных как относительно спонтанных, так и индуцированных новообразований во всех крупных систематических группах является делом будущего. Тем не менее, накопленный к настоящему времени материал уже позволяет сделать некоторые определенные выводы.

## **§ 2. Эволюционный анализ таксономического распределения частот опухолей**

Перейдем теперь непосредственно к рассмотрению основного феномена и, прежде всего данных, относящихся к наиболее изученному в сравнительно-онкологическом отношении типу хордовых. На рис. 4 изображена схема распределения поражаемости самопроизвольными опухолями в классе костистых рыб. Как видно на этой схеме, семейства различных отрядов неравномерно восприимчивы к возникновению опухолевого роста: очень велики частоты спонтанных новообразований в семействе лососевых и карпозубых, у которых они достигают 10-12% (Brown E.R. et al., 1973), тогда как у сельдевых описаны лишь казуистические спонтанные бластомы, несмотря на то что рыбы этой группы являются промысловыми и часто попадают в руки исследователей (Шабад Л.М., 1947).

Точно такое же явление наблюдается в классе земноводных. Так, в отряде бесхвостых (Anura) в семействе настоящих жаб (Bu-

Весьма желателен (по понятным причинам не во всех случаях осуществимый) учет только истинно злокачественных новообразований и «доброкачественных» предраковых опухолей с исключением из статистики хористом, гамартом и неопухолевых пролифератов. Злокачественные опухоли должны зачисляться в одну группу вне зависимости от того, носит их течение локализованный (солидные бластомы) или первично-генерализованный характер (лейкозы).

При таком подходе из списка спонтанных опухолей должны быть исключены все эпидемически протекающие вирусные новообразования (опухоль Lucke леопардовых лягушек, саркома Rous птиц, папиллома Shore кроликов, папилломы и папиллярные карциномы угрей, вирусные (фактор молока) аденокарциномы молочных желез и лейкозы мышей), все бластомы дисгормональной этиологии, опухоли, возникшие под влиянием высоких концентраций ПАУ и канцерогенных нитрозаминов в результате антропогенных воздействий [опухоль у тигровой саламандры, описанные F.L. Rose (1976), новообразования печени у форели, причиной которых послужили афлатоксины, содержащиеся в кормах (Боговский П.А., 1984)], а также пролиферативные образования, подобные фиброаденомам молочных желез человека (Глазунов М.Ф., 1971) и т.д. Только такой подход может обеспечить сравнимость данных о частотах спонтанных новообразований у животных разных филогенетических групп.

Бесспорно, что частоты спонтанных бластом априори характеризуются лишь относительным постоянством, представляя собой скорее аналог «нормы реакции» организмов данного вида на онкогенное воздействие. Однако верхние и нижние границы этого показателя генетически детерминированы, и в этом смысле он достаточно стабилен.

Очевидно, что выводы, полученные при изучении частот спонтанных опухолей, должны корректироваться экспериментальными данными; проблема заключается в различной чувствительности животных отдаленных систематических групп к действию подавляющего большинства бластомогенных соединений. Так, широко применяемые в практике экспериментальной онкологии и чрезвычайно канцерогенные для млекопитающих ПАУ [опухоль у некоторых видов (крыса, мышь) удается индуцировать у 80-100% животных], обладают лишь очень слабым действием в отношении бесхвостых амфибий [образование опухоли удается наблюдать лишь у единичных особей (Финкельштейн Е.А., 1964)]. Эти различия обусловлены особенностями функционирования ферментатив-

ное при рассмотрении концепции В.В. Худолея, а именно невозможность дифференцировки опухоли как целого. Поэтому совершенно нелогично допускать возможность образования из опухолевой массы тканей и, тем более, органов. Далее, приводимые А.П. Козловым в качестве доказательства кожные рога птиц и млекопитающих не могут служить в виде таковых, так как в данном случае наблюдается дифференцировка не в новом, а в свойственном изначальной ткани старом направлении. Кроме того, в этом, как и в подавляющем большинстве других случаев, при дальнейшем течении канцерогенеза происходит прогрессия опухоли в сторону все большей анаплазии. Прогрессивное увеличение злокачественности опухоли приводит к дерепрессии генов, отвечающих за более древние фенотипические признаки (анаэробное дыхание и т.д.). Совершенно необоснованным является утверждение о более частой дифференцировке опухолевых клеток на переходных этапах филогенеза. У современных организмов, претерпевающих бурное эволюционное развитие (например, костистые рыбы) такого явления не отмечено. Популяции высокоракковых животных не могут служить аналогом природных состояний вида: в естественных условиях никогда не наблюдается такой высокой частоты новообразований, которая получена путем искусственного отбора у лабораторных разводов. Высокие частоты опухолей у животных являются неблагоприятным признаком, понижающим их конкурентоспособность, поэтому частоты спонтанных бластом в популяциях, обитающих в природе, характеризуются относительно постоянной, характерной для данного вида встречаемостью, обычно (исключая вирусные неопластические образования) не превышающей 10% (в лабораторных расах, путем направления селекции, эта цифра увеличена в 8-10 раз). Факторы и направления искусственной селекции не соответствуют естественному отбору. Поэтому абсолютно неубедительным представляется тезис автора о высокоракковых животных как о недостающих переходных звеньях (?) филогенетической летописи. Рассматриваемая гипотеза оставляет открытым вопрос о механизмах возникновения тканевого стволового пула, который, оставаясь недифференцированным, должен давать начало элементам, специализация которых строго определена, т.е. возможности проявления в бластомогенезе целостной тканевой дифференцировки. Этот момент очень важен для формирования нового клеточного типа, но совершенно не свойствен опухолям, никогда не дифференцирующимся как целое. Гипотеза А.П. Козлова не способна объяснить биологический смысл очень рано возникающих в

филогенезе агрессивных свойств опухолевых клеток и в особенности закономерную для неопластической прогрессии стадию генерализации опухолевого процесса в форме метастазирования. Это явление встречается при развитии опухолей у всех животных, имеющих соответствующий уровень структурно-функциональной организации (наличие сосудистой системы с циркулирующими в ней кровью, лимфой, гемолимфатической или полостной жидкостями), а способность опухолевых клеток к метастатическому распространению детерминируется генетическими факторами (у млекопитающих, например, важную роль в этом процессе играет ген Met 1). Генерализация неоплазмы неизбежно приводит особь к гибели.

Как видно из этого, далеко не полного перечня возражений против гипотезы А.П. Козлова, последняя не способна дать адекватное объяснение эволюционного значения протоонкогенов и бластом. Может даже показаться излишним подробный приведенный в этой главе разбор гипотезы «избыточных клеточных масс». Однако эта концепция служит ярким примером попытки решения биологических проблем, связанных с вопросами филогенеза при недостаточном понимании сущности эволюционного подхода. Очевидно, что такие попытки могут привести лишь к совершенно неудовлетворительным результатам.

### **§ 7. Детоксикационная «функция» опухолей.**

#### **Опухолевый рост как фактор эволюции иммунной системы**

Рассмотрев гипотезу «избыточных клеточных масс» А.П. Козлова, коснемся двух других концепций о роли протоонкогенов, онкогенов и новообразований. Идеи, положенные в основу этих гипотез, довольно часто высказываются в онкологической литературе.

Первая из них рассматривает роль опухоли как средства нейтрализации канцерогенных агентов. В качестве доказательств приводятся факты накопления в бластоматозной ткани ПАУ, нитрозаминов и радиоактивных изотопов, а также возникновение опухоли под влиянием высоких концентраций гормонов (которые они якобы нейтрализуют).

Конечно, клетки неоплазм обладают способностью аккумулялировать онкогенные факторы, но таким свойством обладают и нормальные ткани. (Велдре И.А. с соавт., 1982). Более того, такая кумулятивная функция гораздо более эффективно выполняется

введением канцерогенных ПАУ, названы спонтанными только потому, что новообразования такого же гистологического типа встречаются (в 5 раз реже) в природных популяциях.

Совершенно произвольное употребление термина «спонтанные бластомы» лишает это понятие всякого смысла, а сохранение его необходимо для сравнительной онкологии вследствие указанного выше преимущества этого материала перед данными об индуцированных новообразованиях. Единственный возможный выход заключается в строгом ограничении этого понятия в такой форме, чтобы оно отражало именно уровень устойчивости данного вида животных к возникновению опухолевого роста, а не силу действующего на него онкогенного воздействия. Идеальным вариантом было бы сравнение популяций разных видов животных, обитающих в одном и том же ареале, однако такое требование является практически трудно осуществимым. Отсюда вытекает вывод о возможности получения сравнимых данных о частотах спонтанных опухолей лишь на популяциях, где может быть исключено действие достаточно сильных экзогенных или аномальных эндогенных факторов. В таком случае полученные цифры будут действительно частотами самопроизвольных опухолей, возникших из-за случайных причин (ошибок клеточной ауторепродукции, кроссинговера, действия транспозонов и др.) под влиянием относительно постоянных бластомогенных агентов, таких как естественный радиационный фон. Эта задача облегчается тем обстоятельством, что более 85% новообразований животных и человека вызываются именно аномальными экзогенными факторами, каковыми являются антропогенные химические и радиационные загрязнения (Худолей В.В., 1993), действие которых сравнительно легко может быть выявлено. Труднее исключить влияние аномальных эндогенных и инфекционных факторов (вирусы), но если установлено отсутствие их действия на популяцию в целом, какое имеет место в случае дисгормональных нарушений как следствия искусственного недопущения сезонного анабиоза или эпидемических вирусных бластом, то возможность их влияния на отдельных особей вполне может быть включена в число случайных причин, не являющихся препятствием для сравнительных исследований. Необходимым условием должно быть наблюдение за животными в течение всего периода их жизни, вплоть до наступления естественной гибели, что позволяет не только получить данные о максимальных частотах спонтанных опухолей, но и исключает влияние возрастного фактора, очень существенного при сравнении видов отдаленных таксономических групп.

Традиционно выводы о таксономических закономерностях распределения резистентности к возникновению опухолевого роста формулируются на основании материала, полученного при изучении частот спонтанных опухолей. Исключительно важным достоинством этого материала является то, что он получен на животных, обитающих в естественных условиях и, таким образом, отображает реальную эволюционную ситуацию. Именно поэтому исследование чистых линий лабораторных животных малоприспособно для указанных целей, поскольку частоты опухолей у них завышены или занижены искусственным отбором. В то же время материал, относящийся к спонтанным опухолям, обладает весьма существенным недостатком, заключающимся в оставляющей желать много лучшего точности и репрезентативности, необходимых для адекватного сравнения полученных данных. Это обусловлено не только разнообразием природных условий, в которых обитают животные разных популяций одного вида, но и неоднозначным содержанием самого термина «спонтанные опухоли». Внимательное изучение литературы по этому вопросу позволяет установить, что термин этот употребляется совершенно произвольно и, по-видимому, является таким же «диагнозом незнания» этиологии новообразования, как ранее термины «эндотелиома» или «саркома» говорили о незнании его гистогенеза (Глазунов М.Ф., 1971). В общем случае авторы используют это обозначение по отношению ко всем опухолям, возникновению которых не предшествовало направленное на получение бластомы экспериментальное воздействие. При таком подходе в группу «спонтанных» новообразований зачислялись неоплазмы дисгормональной, экзогенно-химической, радиационной, вирусной и другой этиологии, причем опухоли, развившиеся вследствие одной и той же причины, например, карциномы почек леопардовых лягушек (опухоль Lucke), возникшие в кучно содержавшейся лабораторной популяции по причине контактного заражения онкогенным вирусом, относят к самопроизвольным, тогда как та же опухоль, индуцированная введением взвеси почечной ткани, содержащей возбудитель, причисляется к другому этиологическому типу (см. главу 7). Бластомы, возникающие в результате дисгормональных нарушений по причине искусственного недопущения спячки, такие как аденомы и аденокарциномы кожи тритонов и лягушек, обозначают как типичные спонтанные, тогда как неоплазмы, вызванные введением эстрогенных гормонов, называют иначе. Как пример можно привести относительно старую работу F.L. Rose (1974), где лимфосаркомы гребенчатых тритонов, индуцированные

клетками нормальной печени, которые, помимо всего прочего, дезактивируют химические канцерогены. Протоонкогены в таком случае служат лишь дополнительной мишенью для поражающего действия бластомогенных агентов, а не защитой от них: накопление опухолью бластомогенных агентов бессмысленно с точки зрения выживания особи, поскольку даже если новообразование и нейтрализует воздействие вредных факторов внешней (нитрозоамины и др.) и внутренней (гормоны) среды, то своим влиянием на организм оно успешно компенсирует этот эффект, приводя организм к смерти. В этом отношении данная гипотеза аналогична упомянутой выше концепции Е.В. Монцевичуге-Эрингене (2000).

Другая гипотеза рассматривает роль опухолей в поддержании определенного уровня напряженности специфического иммунитета в популяциях, то есть они выступают как ведущий фактор эволюции иммунной системы (Burnet M.-F., 1971). Организмы, механизмы иммунной защиты которых подвергнуты депрессии, будут выбраковываться посредством гибели от неоплазм (которые, как известно, возникают чаще у особей с нарушенным специфическим иммунитетом, например, саркома Капоши у человека). Таким образом, популяции освобождаются от дефектных генотипов, участие которых при репродукции способно резко снизить сопротивляемость организмов к экзогенным факторам (бактерии, вирусы и т.д.) и снизить конкурентоспособность вида, что, в свою очередь, приведет к биологическому регрессу. Однако, по мнению M.-F. Burnet (1971) опухолевый рост в эволюции иммунной системы является не только фактором стабилизирующего отбора, но и причиной прогрессивной эволюции, которая привела к возникновению системы специфического иммунитета (Т-лимфоцитов). Положительной стороной этой гипотезы является то, что она не прибегает к разнообразным гипотетическим свойствам бластом, в редких случаях могущих оказаться полезными, а строится на самом распространенном и очевидном эффекте, возникающем при образовании опухоли – гибели пораженного организма. Однако следует высказать два существенных замечания, не учитываемых приведенной концепцией. Во-первых, механизм невосприимчивости к опухолевому росту далеко не исчерпывается одними только иммунными процессами, которые играют основную роль в обеспечении защиты от инфекционных агентов. Значительно большую роль в поддержании цитогенетического гомеостаза в настоящее время отводят таким механизмам, как ДНК-репарация, апоптотические процессы и т.д. Еще менее очевидным значение специфической иммунной системы в

противоопухолевой защите представляется после открытия антибластомной роли механизмов неспецифического иммунитета (NK-клеток, макрофагов), являющихся самодостаточными в поддержании иммуноструктурного гомеостаза, поскольку у беспозвоночных (у которых существование истинных опухолей сейчас не вызывает сомнений), данная функция целиком возлагается на эти механизмы (Васильев Н.В., 1988). Поэтому роль опухоли не может быть сведена к формированию в филогенезе Т-клеточного иммунитета, причем возможность достижения полноценного саногенеза с помощью этого механизма до настоящего времени не доказана (Перельмутер В.М., 1983). Во-вторых, необходимость в указанной функции новообразований отсутствует, так как особи с ослабленными защитными иммунными системами (причем как Т-, так и В-клеточными) успешно элиминируются действием экзогенных агентов (бактерии, вирусы, паразиты); как и в ранее рассмотренных случаях, в этом случае бластома выполняет негативную роль дополнительной мишени для вредных факторов внешней среды. Гибель организма, вызванная развивающимся новообразованием, вовсе не означает обязательного наличия у него депрессии способности формировать специфический иммунный ответ к инфекционным агентам. Следовательно, неизбежен вывод о вредной роли бластомы для существования вида. Это заключение противоречит приведенным выше данным о функции неопластического роста. Конечно, система иммунитета способна регулировать цитогенетический гомеостаз и элиминировать аберрантные клетки, но эта функция может играть роль в канцерогенезе только на стадиях инициации и промоции опухоли (но не прогрессии готовой бластомы) и осуществляется механизмами неспецифического иммунитета. Трудно представить, что на каждую возникающую мутантно измененную клетку возникает специфический иммунный ответ, имея ввиду огромное разнообразие возможных генетических изменений и их ничтожную иммуногенность. В таком виде можно принять модулирующее влияние системы иммунитета на онкогенез. Как будет показано ниже, это лишь один частный аспект общебиологического значения неопластического роста. Что же касается эволюционного развития системы специфического иммунитета как регулятора пролиферации (Донцов В.И., 1989), то этот аспект ее взаимоотношений с опухолевым ростом весьма противоречив, поскольку цитокины и антитела, секретлируемые иммунокомпетентными клетками, могут выступать как фактор усиления роста и прогрессии опухолей (Головизнин М.В., 2001).

гии. Оно позволит выявить конкретное звено антимуtagenных систем, которое первоочередно ответственно за реализацию противоопухолевой резистентности (Васильев Н.В., 1988).

Исследование данной проблемы представляет интерес в связи с тем, что решение ее открывает значительные перспективы более глубокого понимания механизмов функционирования антионкогенных систем, имеющего большое значение для выработки рациональных подходов к вопросам профилактики и терапии злокачественных новообразований человека.

Несомненно, что изучение закономерностей таксономического распределения и эволюции видовой устойчивости к возникновению неопластического роста должно оказать существенную помощь в выяснении причин, лежащих в основе этого явления. Однако, к большому сожалению, все указанные авторы ограничились лишь констатацией обнаруженного феномена неравномерного распределения частот опухолей в различных систематических группах, не произведя соответствующего эволюционного анализа. К настоящему времени можно считать твердо установленным лишь очень небольшое число фактов, в первую очередь то, что устойчивость к опухолевому росту – реально существующий и относительно постоянный (о причинах такого относительного постоянства, обусловленного различием подходов к изучению этого феномена, будет сказано ниже) признак, характеризующий данный вид организмов, причем этот признак подвергается эволюционной коррекции со стороны факторов наследственности, изменчивости и естественного отбора (Худолей В.В., 1974), хотя конкретные механизмы его филогенеза до настоящего времени остаются не выясненными (Худолей В.В., 1993). Известно также, что спонтанные опухоли более или менее равномерно распределяются среди отрядов одного класса, однако существуют большие колебания в поражаемости отдельных семейств этих отрядов. Филогенетические закономерности указанного явления описаны нами в предыдущих работах (Манских В.Н., 1999, 2002), материалы которых и послужат основой данного очерка.

Для сравнительного изучения восприимчивости к опухолевому росту в эволюционном ряду необходимо иметь соответствующий количественный критерий, оценивающий ее уровень. Общепринятым показателем резистентности или предрасположенности данного вида животных к бластомогенным процессам являются частоты опухолей, возникших либо спонтанно, либо индуцированных канцерогенными воздействиями. Каждый из двух этих подходов обладает своими достоинствами и недостатками.

**ВИДОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В УСТОЙЧИВОСТИ  
К ВОЗНИКНОВЕНИЮ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА:  
ПОДХОДЫ К СРАВНИТЕЛЬНОМУ ИЗУЧЕНИЮ,  
ЗАКОНОМЕРНОСТИ ТАКСОНОМИЧЕСКОГО  
РАСПРЕДЕЛЕНИЯ И ЭВОЛЮЦИИ**

*Основным выводом всех этих моих работ является то положение, что во всех типах животного мира однозначные в функциональном отношении структуры развиваются по одному и тому же плану, в достаточной степени независимо от положения животного в системе и от высоты его организации в целом.*  
*Заварзин А.А. (1934)*

**§ 1. Видовые различия в поражаемости опухолями и подходы к их оценке и эволюционному анализу**

Эволюция неопластических процессов происходит в неразрывной связи с филогенезом живых организмов как развитие ряда признаков, которые, в конечном счете, и определяют возможность образования опухоли. Совершенно естественно, что этот патобиологический смысл оказал существенное влияние на эволюционное формирование указанных признаков, совокупностью которых обуславливается явление, которое в литературе получило название видовой восприимчивости (или, напротив, устойчивости) к возникновению опухолевого роста (Худолей В.В., 1974).

Первые данные о существовании этого феномена были получены уже в ранних работах по экспериментальной онкологии, однако систематическое изучение его в эволюционном аспекте было начато лишь в 1961 г. Е.А. Финкельштейном, установившим неоднородность распределения частот спонтанных опухолей среди семейств класса костистых рыб, которое не зависело от степени изученности этих таксономических групп. Несколько ранее этот факт был отмечен Л.М. Шабаром (1947). В дальнейшем В.В. Худолей (1976, 1992, 1993) на основании обширных литературных сведений и материалов собственных исследований установил наличие аналогичного явления в классе земноводных и впервые поставил вопрос о его причинах, указав на отсутствие адекватного объяснения и важность этой проблемы для общей и эволюционной онкологии.

Таким образом, все рассмотренные гипотезы не дают удовлетворительного объяснения эволюционно-биологической роли протоонкогенов, онкогенов и бластом. Концепция В.В. Худолея, хотя, по-видимому, адекватно решает проблему филогенетического источника неопластического роста, все же не дает приемлемого объяснения вопросу о функции опухолей у современных организмов.

**§ 8. Опухолевый рост как один из механизмов регуляции мутационного груза популяций**

Большинство авторов, как уже указывалось выше, допускали принципиальную ошибку, называя в качестве функций неоплазм разнообразные гипотетические и казуистические варианты. На наш взгляд, биологическое значение опухоли обусловлено именно их летальным эффектом.

В основе возникновения и развития бластомы, каковой бы не была ее причина, лежат мутационные изменения генома клеток, приводящие к активации протоонкогенов. С популяционно-генетической точки зрения можно рассматривать онкогенез как летальную соматическую мутацию. Однако, этих мутационных изменений еще недостаточно для развития опухоли. Необходима дезактивация ряда антионкогенных систем, прежде всего относительно недавно открытой системы апоптотической гибели клеток (Бережков Н.В., 1990).

Молекулярная система запуска апоптоза, как известно, обеспечивает стабильность генома соматических клеток тканевых организмов, активируя механизмы запрограммированной смерти клеточных элементов при значительном числе мутационных повреждений (Владимирская Е.Б. с соавт., 1997). Система апоптоза функционально связана с системой онкогенеза, а также с ДНК-репаративными системами, осуществляя контроль эффективности последних (Белушкина И.И., Северин С.Е., 2001). Апоптотическая гибель и малигнизация являются лишь двумя возможными вариантами конечного результата одного каскада генетических изменений (см. рис 2).

**Рис. 2. Упрощенная схема связи молекулярных механизмов активации апоптотических процессов и злокачественного перерождения клетки (Жоган Е.А., 1996).**

Важно заметить, что запуск апоптоза осуществляется в том случае, если по какой-то причине оказывается поврежденной система репарации генетических повреждений (Лукьянова К.Ю. с соавт., 2000), причем в этом случае один тип репарации (пострепликативная репарация) осуществляется в случае недостаточности двух других (эксцизионной репарации и фотореактивации), т.е. эта система имеет определенную функциональную иерархию. Кроме того, элиминация мутантных клеток осуществляется путем разнообразных иммунных механизмов и иных антимутагенных систем (элиминационных и восстановительных), которые в целом имеют иерархический характер организации, действуя на определенных органических уровнях (Гончарова Н.И., 1984; Ильинских Н.Н. с соавт., 1992). Результатом функционирования всех этих систем является регуляция частот мутаций в соматических и генеративных клетках, а следовательно, и мутационного груза в популяции.

Для демонстрации функционирования этой системы и места в ней опухолевого роста рассмотрим ситуацию, когда в природных популяциях, в результате усиления мутагенного действия факторов внешней среды, произойдет резкое увеличение частот «спонтанных» мутаций. Среди этих мутаций может быть значительное число летальных и сублетальных аллелей, которые, влившись в популяцию в большом количестве, могут декомпенсировать генетическую стабильность и привести к резкому снижению численности вида и биологическому регрессу (Корольков А.А., Петленко В.П., 1977; Яблоков А.В., Юсуфов А.Г., 1976)<sup>5</sup>.

Известно, что безграничная изменчивость очень легко может разрушить сложнейшие взаимодействия внутри органических систем, начиная от взаимодействий молекул внутри клеток и кончая взаимодействием особей в популяциях, а популяций – в биоценозах (Струков А.И. с соавт., 1983). Однако этого обычно не происходит, так как существуют разнообразные механизмы, обеспечивающие стабильность генетической структуры популяции.

Если число повреждений не очень значительно, то они устраняются посредством эксцизионной или фоторепарации, либо

способными изменять генофонд популяции (см. выше замечания о онкогенных вирусах). Наиболее частое возникновение опухолей в старом возрасте не лишает бластоматозный рост адаптивного значения. Очевидно, что у молодых животных мутационный груз значительно меньше, чем у старых, в связи с чем крайние механизмы его регуляции у них запускаются значительно реже. Известно, что при увеличении мутагенного воздействия наблюдается значительно более резкое увеличение частот бластом у молодых особей популяции, так как именно они обладают наибольшей чувствительностью к онкогенным воздействиям и опухоли у них протекают более злокачественно (Шабад Л.М., 1971). В связи с этим изначально устраняется возражение, согласно которому опухолевый рост способен устранять лишь старую и неспособную к репродукции часть популяции. Особенно хорошо это видно на примере беспозвоночных животных, у которых элиминация мутантных генотипов посредством онкогенеза наблюдается с несомненностью: это опухоли Morgan-Stark 1, развивающиеся у личинок дрозофилы и убивающие всех мутантных по этому гену самцов до периода их превращения в имаго, а также аналогичные, но менее изученные опухоли у чешуекрылого *Pigera nigra* (Петров Н.Н., 1947). Из-за некоторых особенностей цикла развития этих организмов указанная адаптивная функция опухолевого роста проявляется у них более ярко. Именно она и представляет собой тот момент, который связывает между собой опухолевый рост и фундаментальные свойства живой материи – наследственность и изменчивость, связь между которыми предполагал еще Н.Н. Петров (1961). Данная концепция также имеет тесную связь с недавно возникшей гипотезой о феноптозе – запрограммированной гибели целого организма (Скулачев В.П., 1997, 1999), поскольку онкогенез, как и «естественная смерть», является элиминационным механизмом, действующим на организменном уровне.

Подводя итог всему сказанному, можно заключить, что возникновение опухоли (превращение протоонкогенов в онкогены) – это один из механизмов иерархической системы, регулирующей мутационный груз в популяциях, возникший из древних форм эксцессов роста и бесполого размножения (подобных ПБС), действующий на организменной уровне. В этом, на наш взгляд, и заключается эволюционное значение онкогенеза, а следовательно, и процесса превращения протоонкогенов в онкогены.

уровней. Благодаря существованию такой системы обеспечивается регуляция частот мутаций на разных уровнях организации живых организмов, в том числе и в популяциях и, следовательно, и эволюционных механизмов.

С точки зрения приведенной концепции неравномерное распределение частот опухолей в филогенетическом ряду объясняется различным вкладом онкогенеза в осуществление регуляции генетической стабильности популяции: у особей с высокой частотой спонтанных blastom в этих механизмах blastomогенезу отводится значительная роль.

**Табл 1. СТРУКТУРА ИЕРАРХИЧЕСКОЙ АНТИМУТАГЕННОЙ СИСТЕМЫ (частично по Н.Н.Ильинских и соавт. (1992г.)).**

УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ	МЕХАНИЗМЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ГОМЕОСТАЗ	
	ЭЛИМИНАЦИОННЫЕ	РЕПАРАЦИОННЫЕ
МОЛЕКУЛЯРНЫЙ	<b>РЕПАРАЦИЯ ГЕНОМА</b> 1. ЭКСЦИЗИОННАЯ РЕПАРАЦИЯ ДНК И ФОТОРЕАКТИВАЦИЯ 2. ПОСТРЕПЛИКАТИВНАЯ РЕПАРАЦИЯ ДНК	
КЛЕТОЧНЫЙ	ЭНДОГЕННАЯ» АПОПТОТИЧЕСКАЯ ЭЛИМИНАЦИЯ МУТАНТНЫХ КЛЕТОК (АКТИВАЦИЯ ГЕНА p53)	СЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ АБЕРРАНТНЫХ КЛЕТОК ИЛИ ИХ ПОЛИПЛОИДИЗАЦИЯ, АМПЛИФИКАЦИЯ И ДУПЛИКАЦИЯ ЭЛЕМЕНТОВ ГЕНОМА
ТКАНЕВОЙ	«ЭКЗОГЕННАЯ» АПОПТОТИЧЕСКАЯ ЭЛИМИНАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕФЕКТНОЙ КЛЕТКИ ЗА СЧЕТ ДЕЙСТВИЯ ИММУНОЦИТОВ (ВОЗМОЖНО, И СОСЕДНИХ КЛЕТОК)	ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕФЕКТНОЙ КЛЕТКИ С БЛОКИРОВАНИЕМ НАРУШЕННОЙ ЧАСТИ ЯДЕРНОГО АППАРАТА
ОРГАНИЗМЕННЫЙ	ГИБЕЛЬ ОСОБИ С КРАЙНИМИ ДЕФЕКТАМИ ГЕНОМА КАК СЛЕДСТВИЕ РАЗВИТИЯ НОВООБРАЗОВАНИЯ	_____
ПОПУЛЯЦИОННЫЙ	ДЕЙСТВИЕ ФАКТОРОВ ЕСТЕСТВЕННОГО ОТБОРА ПО ФЕНОТИПУ	ПЕРЕВОД МУТАНТНЫХ ГЕНОВ В ГЕТЕРОЗИГОТНОЕ СОСТОЯНИЕ

Эта концепция вполне применима не только по отношению к химическому и радиационному, но и к вирусному канцерогенезу, так как вирусы являются своеобразными мутагенными факторами,

компенсируются посредством перевода в гетерозиготное состояние и вливаются в общий генофонд популяции, становясь источником наследственной изменчивости и материалом для естественного отбора (выражением этого процесса на уровне соматических слеток является полиплоидизация (или амплификация) с последующей деминуцией дефектного хроматина). Не устраненные указанными механизмами мутации подвергаются пострепликативной репарации, либо мутантные клетки устраняются другими механизмами, причинно не связанными с мутационным процессом [дифференцировка клеток с дефектным геномом (Evans, 1976 – цит. по Н.Н.Ильинских и соавт., 1992)]. Если перечисленные системы оказываются функционально несостоятельными, запускается серия цепных генетических изменений, приводящих к гибели клеток с избыточным мутационным грузом путем апоптоза. Известно, что существуют специальные механизмы, деятельность которых направлена на контроль за эффективностью ДНК-репарации. Если репаративные механизмы во время репликации генома оказываются недостаточными, то после остановки клеточного цикла в G1/S стадии и детекции нерепарированных повреждений генома запускается ферментативный каскад, итогом которого является межнуклеосомная деградация хроматина, т.е. апоптотический процесс (Лукиянова К.Ю. с соавт., 2000). В случае, если окажется поврежденным и этот механизм (например, произойдет мутация гена p53 в ген wt53), каскад завершается не апоптозом, а активацией протоонкогенов и перерождением нормальной клетки в злокачественную (рис. 3).

Развитие опухоли приведет к гибели особь, геном которой из-за значительных повреждений может представлять опасность для стабильности генофонда популяции. Конечно, действие этого механизма неспецифично, ибо он реагирует не на качество мутационных изменений (но только тех, которые не затрагивают звенья системы «апоптоза – онкогенез», так как последние принадлежат к определенным генам – в этом отношении онкогенез специфичен), а на силу мутагенного действия канцерогенного агента. Его можно грубо уподобить нити накала предохранителя, сгорающей под действием высокого напряжения и выводящей предохранитель из строя, благодаря чему сохраняется электроприбор. Запуск систем онкогенеза происходит вероятностным способом: с увеличением мутантного действия повышается вероятность повреждения протоонкогенов и генов, запускающих систему апоптоза (в первую очередь p53), а следовательно, и вероятность мутаций в генеративных

клетках. Благодаря этой вероятностной зависимости происходит коррекция частот мутаций в генеративных клетках особей данной популяции посредством мутаций в соматических клетках (протоонкогенов). Очень наглядным примером такого эффекта являются ретинобластомы, возникающие вследствие утраты гена RB (в том числе генеративных клетках), а также опухоли у лиц с поврежденными механизмами репарации ДНК, например с пигментной ксеродермой или с хромосомной нестабильностью. К этой же группе явлений относится повышение частот новообразований с возрастом, причем частоты новообразований достигают весьма значительных величин в возрасте, когда сохраняется в полной мере репродуктивная деятельность, хотя пик их приходится на старческий период, что связано с накоплением значительного количества мутационных изменений генома. Помимо этого, указанием на важную роль опухолевого роста в регуляции интенсивности мутационного процесса служат данные по изучению стадийности молекулярных изменений при канцерогенезе. Известно, что число мутаций, приводящих к развитию опухоли, должно быть не менее 2 или 3, а чаще 5 или 6 (Lawley P.D., 1994). Это мутации протоонкогенов, генов супрессии опухоли и генов mismatch-репарации (репарации ошибок спаривания нуклеотидов) (Cavane W.K., White R.L., 1995). Исследование соотношения между уровнями ДНК-репарации и естественным («фоновым») мутационным процессом показало, что последний не в состоянии обеспечить появление более 2 или 3 последовательных мутаций (Cooper D.N., Krawczak M., 1995; Loeb L.A., 1991). Таким образом, спонтанный мутационный процесс не в состоянии обеспечить значительное количество серийных мутаций, необходимых для канцерогенеза. Роль таких индукторов, усиливающих при определенных условиях частоту мутаций, выполняют особые гены-мутаторы. Их активация и представляет собой механизм, с помощью которого достигается необходимый уровень генетической нестабильности того каскада генов, повреждение которых влечет за собой развитие опухоли (Loeb L.A., 1991). Из этого следует, что изменчивость генов, оказывающих влияние на течение бластомогенеза, активируется состоянием клеточного генома, в связи с чем их повреждение не может рассматриваться только как спонтанный и независимый процесс.

**Рис. 3. Схема функции гена-онкосупрессора wt53 при повреждении ДНК или получении специфического сигнала (Райхлин Н.Т., Райхлину А.Н., 2002).**

Естественно, что апоптотическими процессами не ограничен набор антимуtagenных механизмов у многоклеточных животных. Число клеток, имеющих поврежденную систему апоптоза и активированную систему онкогенеза, т.е. потенциально злокачественных, возникающих у человека ежедневно, весьма значительно (Folkman J., 1974), опухоли же представляются относительно редким явлением. Это обусловлено действием механизмов неспецифического иммунитета, устраняющего возникающие мутантные клеточные элементы (макрофаги, НК-клетки). Депрессия иммунной системы (при разнообразных иммунодефицитах) приводит к резкому повышению числа новообразований, т.е. выбраковке особей с иммунодефектами посредством опухолевого роста. Таким образом, имеется целый ряд причинно связанных между собой и составляющих определенную иерархию элиминационных антимуtagenных механизмов, каждый из которых осуществляет свою функцию на определенном уровне организации: 1 – молекулярный, или репарация ДНК (А – эксцизионная репарация и фотореактивация, Б – пострепликативная репарация); 2 – клеточный уровень, или «эндогенные» апоптотические процессы; 3 – тканевой, или элиминация клеток за счет действия иммуноцитов; 4 – организменный, или гибель особи по причине развития опухоли; 5 – популяционный, или факторы естественного отбора по фенотипу (см. табл. 1).

Из всего сказанного следует, что онкогенез является причинно связанным не только с мутационным процессом, но и с функционированием антимуtagenных систем, вследствие чего роль blastom сводится к регуляции частот мутаций в популяциях. Благодаря летальному эффекту развитие опухоли устраняет из популяции особи, имеющие априори большую поврежденность генома репродуктивных клеток. С точки зрения этого аспекта онкогенез является лишь одним звеном элиминационного характера иерархической системы регуляции мутационного груза, действующим на организменном уровне. Нужно еще раз подчеркнуть, что эта система имеет иерархический характер: недостаточностью функционирования какого-либо ее звена компенсируется деятельность других

холи возможность спонтанной регрессии не как случайности, но как закономерного пути развития неопластического роста не вводил, ограничиваясь лишь замечанием, что организм-носитель может пережить новообразование. В настоящее время в связи с упомянутыми фактами взгляд на процессы развития опухоли и теорию опухолевой прогрессии должен быть пересмотрен, причем должна быть учтена вероятность обратного развития опухоли. На рис. 8 представлена общая схема развития бластоматозного роста, согласно теории опухолевой прогрессии и с учетом возможности самопроизвольной регрессии неоплазм. Как видно на приведенном рисунке, вероятность процесса обратного развития (К) уменьшается с каждой последующей стадией опухолевой прогрессии (т.е. процессы прогрессии и регрессии опухоли взаимно расположены друг другу). Это связано с клоновой эволюцией бластом, обеспечивающей устойчивость опухоли к факторам, вызывающим регрессию. Таким образом, взаимодействие процессов прогрессии и обратного развития опухолей составляют основу процесса онкогенеза и определяют направление развития бластоматозного роста. Такой взгляд на теорию развития бластом, по нашему мнению, наиболее адекватно отражает суть вопроса.

Теперь необходимо перейти к следующему положению теории опухолевого поля, а именно к проблеме латеральной малигнизации и прилегающему к ней вопросу о соотношении между аппозиционным ростом и ростом «из себя».

Жаркая, окончательно не утихшая и до настоящего времени дискуссия по этой проблеме разделила исследователей на два лагеря. Одни авторы, ярким представителем которых является М.Ф. Глазунов (1971), совершенно отрицают возможность оппозиционного роста при развитии опухоли. Большинство этих авторов составляют патологоанатомы, работающие с клиническим материалом. Другие, главным образом онкологи-экспериментаторы, признают, хотя и в разной степени, возможность латеральной малигнизации клеток окружающей опухоль нормальной ткани, в особенности на ранних стадиях бластомогенеза (Шабад Л.М., 1979; Головин Д.И., 1971, 1975; В.А. Рыков, 1981, 1982, 1984). Для того чтобы разбирать эту проблему, нужно обратить внимание на тот материал, который служит опорой для этих точек зрения.

Идея о возможности аппозиционного роста основывается главным образом на обнаружении морфологически атипичных очагов пролиферации в предраковой ткани и вокруг формирующейся бластомы. Характерно, что сообщения о подобных находках отно-

Таблица 2.

**Изменение митотической активности, частот микроядер и содержания иммунокомпетентных клеток в печени и костном мозге серой жабы (*Bufo bufo*) в норме и после введения НМ**

Табл. 2

Таблица 3.

**Изменение митотической активности, частот микроядер и содержания иммунокомпетентных клеток в печени и костном мозге остромордой лягушки (*Rana arvalis*) в норме и после введения НМ**

Табл. 3

При этом показатель митотической активности в костном мозге у лягушек достоверно снизился с  $0,51 \pm 0,17$  до  $0,09 \pm 0,23\%$  ( $p < 0,05$ ), а у жаб практически не изменился ( $0,42 \pm 0,38$  в контроле и  $0,46 \pm 0,37\%$  в опыте;  $p = 0,84$ ). Содержание макрофагов в костном мозге всех исследованных животных достоверно не различалось (во всех случаях  $p > 0,1$ ). Наряду с этим, была выявлена достоверная положительная корреляция между частотой микроядер в клетках костного мозга и содержанием макрофагов у жаб опытной группы ( $r = +0,68$ ;  $p < 0,05$ ). При этом важно отметить, что у подопытных жаб в костном мозге наблюдались явления активного фагоцитоза макрофагами клеток, содержащих микроядра и, следовательно, имеющих цитогенетические дефекты. У лягушек подобные изменения не отмечены. В печени жаб, в отличие от лягушек, введение МНК вызвало пролиферацию и явления апоптоза гепатоцитов, а также инфильтрацию лимфоцитами с пролиферативной реакцией последних. Указанных для костного мозга фагоцитарной реакции макрофагов и корреляции их содержания в ткани печени с частотами микроядер в печеночных клетках обнаружить не удалось. Эти данные, вероятно, связаны с известным фактом некоторой функциональной антагонистичности между лимфоцитами-эффекторами и макрофагами, эффекторные реакции которых более выражены при самостоятельном функционировании этих иммунокомпетентных клеток, нежели при их совместном действии. Биологический смысл этого процесса и его связь с видовой невосприимчивостью к опухолевому росту у амфибий нуждаются в выяснении. Не исключено, что он может иметь характер неспецифического механизма элими-

нации цитогенетически дефектных клеток в противоопухолевом иммунитете у жаб.

Другие морфологические изменения в костном мозге амфибий при введении МНК заключались лишь в более выраженной гибели полиморфноядерных лейкоцитов и лимфоцитов, особенно у лягушек.

**Таблица 4.**  
**Изменение митотической активности, частот микроядер и содержания иммунокомпетентных клеток в печени и костном мозге озерной лягушки (*Rana ridibunda*) в норме и после введения НМ**

Т а б л. 4

*Примечание к табл.2-4. Достоверные отличия от соответствующих величин у R. arvalis: – p<0,05; \*\* – p<0,01; отличия от R. ridibunda: ° – p < 0,05; °° – p < 0,01.*

Таким образом, несколько более высокий уровень мутагенеза в гепатоцитах у жаб по сравнению с лягушками при введении МНК позволяет говорить о том, что причина неодинаковой восприимчивости опухолевому росту этих животных заключается не в ферментативной инактивации канцерогена, а в различной эффективности элиминации мутантных клеток. Значительно более высокие показатели микроядерного теста в костном мозге остромордых и озерных лягушек сравнительно с жабами, полученные в данной работе объясняются различным содержанием лимфоидных клеток, имеющих высокий уровень цитогенетической нестабильности, и поэтому не противоречат указанному выводу. Кроме того, о справедливости такого заключения свидетельствует большая, по сравнению с лягушками, выраженность реакции лимфоцитов и макрофагов, а также явления апоптоза в печени и фагоцитоза макрофагами аберрантных клеток в костном мозге жаб при введении МНК. В результате проведенного исследования установлено, что частота микроядер в клетках печени у интактных животных всех исследованных видов не выходит за рамки той, которая указана для нормальных гепатоцитов млекопитающих. Показатели микроядерного анализа как у опытных, так и у контрольных животных различались очень незначительно, причем у мало восприимчивых к опухолевому росту жаб наблюдалось даже несколько большее, по сравнению

чаемость множественных бластом у низших организмов. В случае, если опухоль способна противостоять действию факторов иммунной системы, она успешно прогрессивно развивается и в конечном счете приводит к гибели особи. Но что происходит в случае, если возможности ее изменчивости и иммуносупрессорный эффект оказываются недостаточными и бластома не может преодолеть защитный барьер? В такой ситуации она должна регрессировать, т.е. подвергнуться обратному развитию. L. Foulds (1963, 1969), развивая свою теорию опухолевой прогрессии, не уделил достаточного внимания процессу регрессии опухолей. В настоящее время в связи с развитием экспериментальной онкологии и эволюционной патологии опухолей накопилось достаточное количество данных, свидетельствующих о том, что процесс рассасывания готовой опухоли – явление совсем нередкое. Такие явления в исключительных случаях описаны даже в клинической онкологии (Kaiser H., 1984). Однако нужно подчеркнуть, что такие случаи у человека встречаются лишь как исключения и имеют место только на ранних стадиях канцерогенеза. До сих пор не описано достоверных случаев полной спонтанной регрессии опухоли, имеющей отдаленные или регионарные метастазы. Этот факт позволяет говорить о том, что саногенез посредством иммунных механизмов при новообразованиях, находящихся на стадии далеко зашедшей прогрессии у человека невозможен в принципе. Во всяком случае, такая функция иммунной системы человека эволюционно не детерминирована. Этот вывод становится очевидным при обращении к данным сравнительной онкологии, поскольку у некоторых животных способность бластом к спонтанной регрессии можно считать твердо установленной.

Как было показано выше (см. главу 4), в распределении частот спонтанной регрессии опухолей, как и частот спонтанных бластом в филогенетическом ряду, наблюдается определенная закономерность, которая объясняется конвергентным развитием видовой устойчивости к онкогенезу (Манских В.Н., 1999). Закономерно и в большом числе случаев регрессируют опухоли у тритонов (Neucomme S., 1973), *Bufo arenarium* (de Lustig E.S., Matos E.L., 1970 – цит. по В.В. Худолей, 1976), планарий (Худолей В.В., Ермощенко В.С., 1981) моллюсков *Unio pectorum* (Khudoley V.V., Sytenko O.A., 1978) и некоторых других низших животных.

Все вышеизложенное заставляет думать о процессе спонтанной регрессии как о такой же важной и закономерной возможности развития бластом, какой является опухолевая прогрессия. L. Foulds (1963, 1969), как упоминалось выше, в теорию развития опу-

противоположного процесса – анаплазии. С другой стороны, в связи со все большим развитием систем иммунитета (Галактионов В.В., 1986) возникла ситуация, в которой дать начало развитию опухоли способны лишь клетки, имеющие особые защитные механизмы (например, обладающие значительным антигенным полиморфизмом). Это приводит к тому, что лишь немногие клетки из потенциально злокачественных способны дать начало злокачественной опухоли. Такие механизмы приводят к отбору наиболее агрессивных (и наименее дифференцированных) клонов клеток и постепенной прогрессии бластом, появлению новых стадий развития опухолей. Таким образом, иммунная система играет роль фактора отбора наиболее дедифференцированных (наиболее злокачественных) клеток опухоли. Эти взгляды, получившие название генетико-селекционной теории канцерогенеза (Haxley J., 1960), неплохо согласуются с фактическими данными. Известно, например, что при пассажах *in vivo* злокачественность перевиваемой бластомы повышается (Шабад Л.М., 1947), а при прогрессировании в культуре ткани *in vitro* снижается вплоть до дифференцировки в зрелые клетки (Тимофеевский А.Д., 1947). С другой стороны, такой характерный критерий прогноза злокачественного течения новообразования, как интенсивное развитие стромы, характерен для эпителиом у устойчивых к возникновению опухолевого роста морских свинок, в то время как у восприимчивых мышей почти никогда не встречаются скirrosные карциномы (Петров Н.Н., 1947). Следовательно, увеличение совершенства иммунной системы в процессе эволюции приводит к увеличению стадий опухолевой прогрессии. Поскольку совершенствование функции иммунной системы в филогенезе как способности регулировать цитогенетический гомеостаз (Burnet F.M., 1971) и контролировать пролиферативные процессы (В.И.Донцов, 1989) протекало отчасти и под влиянием онкогенных процессов то, по-видимому, в процессе эволюции оформилась своеобразная взаимозависимость между уровнем организации иммунной системы и сложностью патогенеза опухолевого роста, взаимодействие между которыми протекало по типу обратной связи. При этом антимуtagenные системы выступали как фактор отбора агрессивных анаплазированных клеток в онтогенезе; элиминация особей с функциональной недостаточностью первых как результат развития опухоли, напротив, представляет собой важный фактор естественного отбора, действие которого сказывается на филогенетическом развитии иммунитета. Этим, как было упомянуто выше, и объясняются более низкая злокачественность и более частая встре-

с лягушками, увеличение частот микроядер в клетках печени после воздействия мутагеном. Отсюда можно предполагать, что различия в индукции опухолей МНК между жабами и лягушками обусловлены не особенностями его мутагенного действия на исследованных животных, а разной эффективностью элиминации образующихся мутантных клеток. Однако, для подтверждения последнего вывода необходимо провести дополнительное изучение динамики изменений частот цитогенетически aberrантных клеток у этих животных при введении указанного мутагена.

**ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОГО  
И ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ  
В СИСТЕМЕ «ОПУХОЛЬ – ОРГАНИЗМ»**

*Один из важнейших выводов заключается также в том, что с помощью одного только экспериментального анализа невозможно выяснить факторы индивидуального развития во всей сложности их перекрестных взаимодействий. Обязательным является исторический подход к процессам индивидуального развития, т.е. учет того, что последовательность причинно вытекающих друг из друга процессов, составляющих онтогенез, сложилась в филогенезе и закреплена естественным отбором в длинном ряду поколений.*

*Кнорре А.Г. Краткий очерк эмбриологии человека (1959)*

**§ 1. Состояние вопроса о взаимоотношениях между фило- и онтогенезом**

В этом параграфе будет рассмотрен весьма своеобразный вопрос эволюционной онкологии. Прежде чем перейти к нему, необходимо изложить некоторые общие предпосылки, касающиеся отношений между онто- и филогенезом в органическом мире.

Взаимоотношения между индивидуальным и историческим развитием всегда находились в центре внимания эволюционной биологии, представляя собой одну из актуальнейших проблем последней. Очевидная важность ее для понимания многих фундаментальных свойств живой материи не требует специальных доказательств. В то же время очень долгий период вопрос этот игнорировался целым рядом биологических дисциплин, оставаясь почти исключительно прерогативой эмбриологов, что не могло не сказаться негативно на его изучении, наложив печать некоторой односторонности. Относительно поздно он вошел в число задач других разделов биологии развития (преимущественно морфологических), что следует связать с попытками приложения эволюционного подхода к проблемам этих дисциплин. Современное учение о регене-

сков, экспериментальные бластомы которых изучены в работах К. Kreig (1973), через 70-240 дней после введения в ткань ноги канцерогенных ПАУ развивались истинные бластоматозные образования через стадии гиперплазии клеток и атипических разрастаний, причем эти бластомы обладали не только выраженным атипизмом, инвазивностью, но и способностью к образованию метастазов. Такая же картина наблюдается и в типе членистоногих, очень хорошо и всесторонне изученном [наибольшее число работ касается представителей класса насекомых (Insecta)], хотя большинство авторов этих работ, как и авторы работ об опухолевых процессах у животных упомянутых выше таксономических групп, приводят описание лишь сформировавшихся опухолей, редко останавливаясь на процессах их морфогенеза. Представители других типов, таких как гребневики, мшанки, иглокожие, погонофоры, вообще слабо изучены в онкологическом отношении, однако для целей изучения опухолевой прогрессии вполне достаточно материала дает исследование представителей основной ветви филогенетического древа, рассмотренной выше.

Следует подвести краткий итог. У кишечнополостных наблюдается лишь атипичная гиперплазия, у плоских червей имеются уже стадии атипичной пролиферации – инфильтрирующей опухоли, причем переход из одной стадии в другую сопровождается дедифференцировкой клеток, у кольчатых червей наблюдаются четкие стадии гиперплазии – доброкачественной опухоли – инфильтрирующей злокачественной бластомы. Опухоли высокоразвитых животных – моллюсков, членистоногих, хордовых – проходят все стадии, начиная от предопухолевой диффузной гиперплазии до метастазирующей малодифференцированной меристомы. Таким образом, с течением филогенеза наблюдается конвергентное и дивергентное развития процесса формирования бластомы, заключающееся в увеличении числа стадий бластомогенеза. На протяжении длительного периода эволюции опухоли все более озлокачивались (Худолей В.В., 1992), появлялись такие агрессивные явления, как метастазирование, инфильтрирующий рост и т.д. Развитие этих явлений потребовало новых стадий онкогенеза, в течение которых эти явления формируются. С другой стороны, увеличение этапов развития бластом обусловлено увеличением числа стадий дедифференцировки. Клетки организмов животных становились все более дедифференцированными в результате общей эволюции органической системы (Заварзин А.А., 1945-1947). Следовательно, с увеличением стадий дифференцировки увеличилось и число стадий

Следует подробнее остановиться на вопросе – у всех ли животных развитие опухоли проходит те же стадии, что и опухоли млекопитающих и человека, и как происходит эволюция процесса опухолевой прогрессии? Как было показано выше, у всех позвоночных прогрессивное развитие опухолей полностью укладывается в схему L. Foulds. Не столь однозначно обстоит дело с беспозвоночными животными. Наиболее примитивными существами, клетки которых способны к бластоматозному перерождению, являются кишечнополостные. У этих животных под влиянием канцерогенных факторов наблюдается гиперплазия плоского эпителия гастро-васкулярных каналов, а затем и формирование очагов аномальной пролиферации «каликобластных эпителиом» (Peters E. et al., 1986). Истинной инвазии и образования метастазов не наблюдается, а глубокая дедифференцировка невозможна ввиду примитивности тканевой организации. На представителях более высокоорганизованного типа – плоских червях произведены многочисленные экспериментальные исследования, показавшие возможность развития у этих животных истинных злокачественных бластом. Развитие опухолей (из железистых и эпидермальных клеток) также начинается с пролиферации, постепенной атипизации и дедифференцировки, заканчивающееся формированием новообразований, обладающих выраженной способностью к прорастанию в окружающую паренхиму (т.е. способностью к инфильтративному росту (Goldsmith E.D., 1939; Stephan F., 1962; Foster J.A., 1969; Ермошенков В.С., Худолей В.В., 1981).

Следующий тип – круглые черви изучены очень плохо, однако известно, что под действием бластомогенных агентов у представителей этого типа возникают опухолеподобные разрастания клеток (Meyer S., 1968), хотя истинных бластом получено не было. Поэтому о распространении принципов опухолевой прогрессии на эту группу животных в настоящее время говорить трудно. Возможно, в связи с упрощенной структурой у круглых червей дальнейшие стадии развития бластом отсутствуют и анархизированный рост клеток представляет конечную стадию развития опухолей. У кольчатых червей наблюдаются хорошо выраженные злокачественные новообразования, развитие которых идет стадийно, начиная от простой гиперплазии эпителий, формирования атипичных разрастаний (Плисс Г.Б. и Худолей В.В., 1979; Sparks A.K., 1969), папилломатозных доброкачественных опухолей и, наконец, настоящих дедифференцированных неоплазм, обладающих выраженным инфильтративным ростом (Hancock R.L., 1965). У моллю-

раторных процессах, тканевом гистогенезе и пр. широко изучает взаимоотношения фило- и онтогенетического моментов в развитии того или иного явления (Иванова-Казас О.М., 1995). Этого, однако, нельзя сказать о патологии, за исключением очень небольшого круга вопросов, касающихся патологической эмбриологии. Лишь относительно недавно появились работы, в которых авторы пытаются осмыслить указанную проблему на общепатологическом материале (Струков А.И. с соавт., 1983).

Впрочем, такая ситуация обусловлена вполне объективными причинами, поскольку в патогенезе большинства болезненных состояний бессмысленно говорить о какой-либо связи между процессами их онто- и филогенеза. Неоплазия, однако, занимает в этом отношении особое место, дающее право ставить указанный вопрос в число проблем онкологии, хотя и в несколько своеобразном виде. Подробнее на причинах этого мы остановимся ниже, здесь лишь стоит упомянуть, что проблема взаимосвязи индивидуального и исторического развития в таком широком виде, как в биологии развития, в онкологии практически не ставилась, за исключением очень небольшого числа работ, например G. Manzo (1989). В.В. Худолей, хотя и касается некоторых сторон указанной проблемы при решении ряда задач сравнительной патологии опухолей, все же не дает не только развернутого ее анализа, но даже и сколько-нибудь четкой формулировки, по-видимому, не придавая ей самостоятельного значения.

Для подробного разбора затронутой в этом параграфе темы важно рассмотреть вопрос о взаимоотношении онто- и филогенеза вообще, тем более, что это весьма запутанная и противоречивая глава общей биологии, содержащая целый ряд спорных моментов. Впервые эта задача была поставлена К.Э. фон Бэр, который и дал ее первое решение в виде общеизвестного закона зародышевого сходства, выдвинутого задолго до опубликования книги Ч. Дарвина. Подробную критику его можно найти в прекрасном руководстве Б.П. Токина (1970), и поскольку изложение ее не входит в цели данной работы, останавливаться на ней мы не будем. Здесь следует обратить внимание лишь на тот факт, что с возникновением дарвиновской теории эволюции материал, лежащий в основе закона Бэра, послужил отправной точкой для позднее сформулированной концепции Е. Наекекел-Ф.Мюллер. Концепция эта, получившая впоследствии название биогенетического закона, в общем виде гласила: «онтогенез есть краткое и общее повторение филогенеза» (1866). Из этого положения логически вытекали два важных для эволюционной биологии следствия:

1. Филогенез первичен по отношению к онтогенезу, т.е. первый, по Е. Наескел, является механической причиной последнего.

2. Из сказанного следует, что онтогенез есть последовательная фиксация стадий филогенеза (Струков А.И. с соавт., 1983). Этим, в свою очередь, постулируется существование в ходе развития явления рекапитуляции, т.е. воспроизведения в онтогенезе зародышем признаков его филогенетических предков.

Биогенетический закон явился крупнейшим обобщением, порожденным проникновением эволюционных идей в биологию развития. Однако, с самого момента своего возникновения и до настоящего времени он подвергался оживленной критике, вызывавшей неоднозначную оценку его различными исследователями, подчас диаметрально противоположную (Иванова-Казас О.М., 1995). В том виде, в каком биогенетический закон был сформулирован Е. Наескел и F. Muller, как совершенно справедливо отмечал Л.В. Белоусов (1980), он практически никем сейчас не разделяется. Очень быстро был оставлен взгляд на зародыши как на ряд форм, морфологически повторяющих дефинитивных предков данного вида. Однако в ходе критической дискуссии были вскрыты и более глубокие ошибки, лежащие в базовых предпосылках биогенетического закона (Gilbert S., 1993; Gould S.J., 1977).

Прежде всего следует отметить классические исследования А.Н. Северцова (1939), коренным образом революционизировавшие концепцию Е. Наескел-F. Muller. Именно этот автор впервые вскрыл ошибочность центрального тезиса биогенетического закона о первичности филогенеза по отношению к онтогенезу. А.Н. Северцов показал, что именно изменения и ход индивидуального развития особи и являются материалом для дальнейших эволюционных преобразований. Далее, развивая свое учение о филоэмбриогенезе (т.е. об отражении предковых признаков в онтогенезе), он установил, что о постулируемых биогенетическим законом рекапитуляциях уместно говорить лишь при модификации онтогенеза путем анаболий (надставок). При изменениях по способам (модусам), названным А.Н. Северцовым девиацией и архалаксисом, в ходе индивидуального развития рекапитуляции древних признаков не происходит. Ограничивая, таким образом, значение биогенетического закона, А.Н. Северцов, тем не менее, признавал широкую распространенность явления рекапитуляции (множество примеров которого впервые описано именно им) в процессах эмбрионального оргогенеза.

углеводородами рабдомиосаркомы крыс (Швембергер И.Н., 1976) дисгормональные опухоли почек золотистых хомячков, вызванные введением синэстрола (Ермолова Т.С. и Черкасский С.А., 1970) и др. Из работ, проведенных на низших животных, заслуживают внимания данные S. Neusomme (1973) относительно кожных раков у тритонов, а также ряд работ П.А. Боговского и сотрудников (Боговский П.А., 1983; Боговский П.А. с соавт., 1984) и В.В. Худолея (1971, 1972, 1973, 1975). Из этих данных видно, что опухоли у представителей типа хордовых (Chordata) развиваются по достаточно однотипной закономерности, укладывающейся в теорию опухолевой прогрессии L. Foulds. Это очень хорошо можно продемонстрировать на примере эпидермальных раков кожи, а также опухолей печени млекопитающих. При действии канцерогена на клетки кожного эпидермиса развивается диффузная гиперплазия клеток базального слоя, после чего из отдельных очагов пролиферирующих клеточных элементов возникает плоскоклеточная ороговевающая карцинома, которая затем закономерно переходит в плоскоклеточную неороговевающую, а потом и веретенновидноклеточную опухоль (Боговский П.А., 1970; Neusomme S., 1973). Не менее наглядно данная закономерность видна на примере опухолей печени у рыб. Об этом можно судить, например, на основании работы П.А. Боговского с соавт. (1984), изучавших морфологические проявления опухолевой прогрессии гепатом у радужной форели под воздействием канцерогенных афлатоксинов. Опухоль печени последовательно меняет свою структуру, проходя стадии гиперплазии гепатоцитов, печеночноклеточной аденомы, гепатоцеллюлярного рака, сначала трабекулярного, а затем лобулярного типа<sup>10</sup>. Однако на этом прогрессия гепатокарциномы, как показывают исследования на опухолях печени мышей (Гельштейн В.И., 1971), не заканчивается, идя дальше по пути морфологической и биохимической дедифференцировки. Кроме того, практически у всех опухолей позвоночных обнаружена способность к образованию метастазов, что является одним из проявлений далеко зашедшей прогрессии неоплазмы.

Таким образом, вопрос о стадийности развития бластом у хордовых животным решается в положительном смысле.

Экспериментально-онкологических работ, выполненных на беспозвоночных, гораздо меньше, и все они проведены, не касаясь идей теории опухолевой прогрессии. Однако, из имеющегося материала видно, что развитие экспериментальных бластом у низших животных также происходит через определенные стадии.

вершенных систем иммунитета, например, систему Т-лимфоцитов, NK-клетки и т.д. Эти особенности обуславливают более эффективную элиминацию генетически дефектных клеток, а следовательно, меньшее число клонов, дающих начало опухолевой популяции.

Таким образом, хотя возникновение бластом из множественных опухолевых зачатков является достаточно распространенным в живой природе со своеобразной закономерностью, строго обоснованное, адекватное объяснение этого интересного явления до настоящего времени не найдено (кроме предположения о «случайной» малигнизации множества клеток независимо друг от друга, однако такое предположение не всегда само по себе способно объяснить вышеупомянутые закономерности таксономического распределения поликлональности бластом). Вероятно, в данном случае играют роль многие факторы. В настоящее время показано, что различия в протекании морфогенеза поли- и моноклональных опухолей носят не только количественный, но и качественный характер. Установлено, что каждый из очаговых фокусов предраковой ткани способен регулировать прогрессию соседних путем изменений направления миграции иммуноцитов. Для описания этого явления созданы специальные математические модели, хотя и здесь имеется еще целый ряд нерешенных проблем (Алексеева Е.И., Кузнецов В.А., 1990). Надо сказать, что перед моноклональной гипотезой стоят не менее сложные вопросы того же порядка: каким образом предотвращается множественная малигнизация клеточных элементов при действии канцерогенного агента на всю тканевую систему в случае возникновения одиночных моноклональных опухолей? К большому сожалению, последователи «уницентрической» теории практически не касаются этого вопроса.

Следующей проблемой морфогенеза неопластического роста, которую необходимо обстоятельно рассмотреть с точки зрения эволюционной патологии опухолей, является проблема стадийного развития бластом.

Относительно этого вопроса морфо- и гистогенеза экспериментальных опухолей животных существует многочисленная литература. Очень обстоятельно изучены в этом отношении многие виды классов птиц и млекопитающих, гораздо меньше работ посвящено низшим позвоночным. С точки зрения теории опухолевой прогрессии исследовались перевиваемые мышинные гепатомы (Гельштейн В.И., 1971), опухоли легких у мышей, индуцированные 3-метилхолантраном (Kimura J., 1971), эпидермальные раки кожи мышей (Боговский П.А., 1970), индуцированные канцерогенными

Целый ряд важных критических мыслей относящихся к вопросу о законе Е. Haeckel-F. Muller и о взаимоотношениях между онто- и филогенезом, был высказан в старых, но не утративших своего значения работах С. Лебединина (1936), А. Remane (1956) и особенно G.R. de Beer (1930). Последний, создав интересную классификацию гетерохроний, относил данные, могущие быть истолкованными с точки зрения биогенетического закона к числу геронтоморфозов, т.е. к старческой эволюции медленного неопластического характера, не приводящей к серьезному биологическому прогрессу. Весьма скептически, до полного отрицания, смотрит на явления рекапитуляции Л.В. Белоусов (1980). А.А. Любищев (1962), в целом соглашаясь с мнением А.Н. Северцова, обобщает свои взгляды на биогенетический закон в виде ряда положений, из которых для рассматриваемой в этой главе проблемы важны следующие:

1. Его значение крайне ограничено (анаболии А.Н. Северцова и геронтоморфозы de Beer являются единственными случаями, где правомочно говорить о законе Е. Haeckel-F. Muller).
2. Явление архалаксиса (и некоторые др.) являются не повторением, а предварением филогенеза, причем оно не имеет приспособительного значения в эмбриональный период. Отсюда следует тезис А.Н. Северцова о первичности онтогенетических изменений перед филогенетическими.

Девиации, по А.А. Любищеву, напротив, приспособления к эмбриональному развитию, не имеющие значения для взрослых форм. Все это указывает на возможность «тайной эволюции», ведущей к разрыву между имагальными формами и, по автору, заставляет вернуться к закону Бэра. Б.П. Токин (1970), весьма скептически относящийся к биогенетическому закону, говоря, что даже в случае анаболии думать о явлении рекапитуляции можно лишь с большой осторожностью, тем не менее, допускает возможность существования последних и, более того, предполагает влияние изменений в филогенезе на ход онтогенеза, что, например, полностью исключает Л.В. Белоусов (1980). Таким образом, Б.П. Токин высказывает мысль о взаимообусловленности процессов онто- и филогенеза. Сходное положение ранее выдвинул А.Г. Кнорре (1959, 1970). Кроме того, этот автор признавал широкое участие рекапитуляций в ходе онтогенеза.

С нашей точки зрения, наиболее правильный взгляд на взаимоотношения филогенеза и онтогенеза заключается, конечно, в

признании первичности последнего. Однако, вместе с тем не лишено оснований утверждение о взаимообусловленности этих двух процессов. Действительно, хотя все изменения в ходе эволюции формируются за счет генетически детерминированных вариаций течения онтогенеза, все же последние, закрепляясь в филогенезе, существенно влияют на спектр и характер дальнейших онтогенетических, а следовательно, и филогенетических изменений. Поэтому следует признать справедливым указание А.И. Струкова, О.К. Хмельницкого, В.П. Петленко (1983) об отсутствии аналогии между отношениями в системах «онтогенез – филогенез» и «форма – функция», т.е. не истерическое развитие не является функцией индивидуального, не наоборот – все признаки взрослого организма формируются в онтогенезе, а сам онтогенез, его факторы и формообразовательные реакции обусловлены филогенетически. Следовательно, имеет место как единство, так и относительная самостоятельность филогенеза и онтогенеза (хотя авторы и несколько категорично заявляют, что эволюционные изменения, по сути своей, являются лишь морфологической фиксацией).

Что касается рекапитуляций, то, как показали исследования ряда авторов, они имеют широкое распространение на органном уровне (Кнорре А.Г., 1970; Иванова-Казас О.М., 1995), поэтому их роль в эмбриональном органогенезе не подлежит сомнению. Для анализа нашего вопроса важно рассмотреть, в каком виде приложимы все вышесказанные принципы к другим явлениям формообразования и прежде всего к разнообразным гистогенезам.

О том, что рекапитулятивные явления наблюдаются в процессе регенерации органов у низших беспозвоночных, писал еще П.П. Иванов (1912). Он показал, что последовательность стадий репарации лавральных сегментов у малощетинковых червей отражает их филогенетическое развитие и, тем самым, опроверг обратную точку зрения Т.Мorgan. Несмотря на это, вопрос о гистогенетических рекапитуляциях долгий период оставался открытым не только по отношению к регенерации, но и для эмбрионального морфогенеза. Так, А.А. Заварзин (1945-1947) крайне скептически смотрел на рекапитуляции в ходе эмбриогистогенеза, которые почти нацело относил к ценогенезам, т.е. приспособительным явлениям, не имеющим связей с филогенезом. Такие взгляды обусловлены выдвинутой автором концепцией о доминирующей роли параллельной эволюции и некоторой недооценкой значения дивергентного развития тканевых систем, поскольку именно рекапитуляции свидетельствуют о дивергентных преобразованиях. Однако, отри-

ции живой системы для развития опухолей (см. главу 2). Этот факт служит весьма веским аргументом в пользу теории опухолевого поля и свидетельствует о системном характере процесса малигнизации. О том, что мутагенные процессы, в том числе и мутационные изменения протоонкогенов, зависят от функционального состояния организма, известно уже давно, и в настоящее время по этому вопросу накопилась значительная литература, суммированная в ряде работ, например, в монографии Н.Н. Ильинских с соавт. (1990). Известно, что еще в 1941 г. Т. Anderson было показано, что радиологический эффект зависит от содержания в клетках свободного кислорода, который значительно повышает частоту мутаций, возникающих под действием ионизирующих излучений. В последующем такие явления получили объяснение с позиций учения о потенциальных изменениях ДНК, состояниях, когда от факторов внутренней и внешней среды зависит, каковы будут последствия воздействия мутагенного агента. Как показали многочисленные цитогенетические исследования Н.Н. Ильинских с соавт. (1992), частоты спонтанных и индуцированных мутаций у низших животных несколько выше, чем у более высокоорганизованных. Не исключено, что именно в силу особенностей физиологии низших животных их генетический аппарат оказывается более лабильным, что и обуславливает большую частоту мультицентричного возникновения опухолевого роста. Эти особенности могут сказываться как на частоте возникающих генетически дефектных клеток, так и на фенотипическом проявлении мутации, т.е. на промоторной стадии канцерогенеза. Однако более вероятным представляется предположение о различной эффективности функционирования антимутагенных систем, обеспечивающих элиминацию мутантных клеток. Как уже было сказано ранее (глава 4), различия в естественной видовой восприимчивости к опухолевому росту обусловлены, по видимому, конвергентным развитием антимутагенных механизмов. Известно, что у видов, более восприимчивых к возникновению бластом чаще встречается явление мультицентричности опухолевых зачатков: например, оно чаще наблюдается при канцерогенезе у мышей, чем у морских свинок. То же самое можно отметить и в отношении представителей класса амфибий (см. главу 7). Аналогичная картина имеет место и при дивергентном развитии хордовых. С ходом дивергентной эволюции происходит усовершенствование иммунной системы как механизма, способного регулировать иммуноструктурный гомеостаз (Васильев Н.В., 1988). В отличие от беспозвоночных, хордовые животные имеют ряд новых, более со-

прогрессии, так как только у личинок насекомых пигментные клетки способны к пролиферации, у взрослых особей они находятся на далеко зашедших стадиях дифференцировки и не способны давать начало малигнизированным разрастаниям. Кроме того, отдельные случаи возникновения неоплазм описаны и у человека в пренатальный период развития [см. по этому поводу, например, сообщение А.С. Еремеевой (1964)].

Все перечисленные выше опухоли относятся к спонтанным бластомам. Если подвергнуть рассмотрению экспериментальные неоплазмы низших позвоночных, то окажется, что подавляющее большинство их имеет поликлональное происхождение. Здесь исключением будут скорее, моноклональные новообразования.

Таким образом, материал эволюционной онкологии находится в полном согласии с первым положением теории поля Willis. Множественность опухолевых зачатков оказалась не редким, почти казуистическим феноменом, как можно полагать, исходя из данных клинической онкологии, а широко распространенным, общебиологическим явлением.

Важно сказать об одной наблюдаемой закономерности в распределении множественности опухолей в эволюционном ряду: с усложнением организации животных частота множественных бластом постепенно снижается (Худолей В.В., 1992). Опухоли у высших организмов чаще одиночные, некрупных размеров и более предрасположены к образованию метастазов, чем опухоли у низших организмов.

Чем это может быть объяснено? На этот вопрос в литературе не дается достаточно четкого ответа. Можно лишь предположить, что частота множественных опухолевых зачатков зависит от характера межклеточных взаимоотношений в тканях. Как известно, характер межклеточных связей с течением эволюций изменяется (Евгеньева Т.П., 1976), клетки постепенно утрачивают свою автономно, все более становясь частью гармоничной тканевой системы. Это приводит к тому, что процесс онкогенеза выходит за рамки одной клетки, становясь тканевым процессом. Из этого следует, что у достаточно высокоорганизованных не только от клетки, но и от ткани в целом [а может быть, и от организма в целом, как на это указывал Д.И. Головин (1971)] зависит малигнизация каждого конкретного элемента тканевой системы и течение процесса онкогенеза. Хорошим подтверждением этому является гетерохрония появления в ходе эволюции опухолевого роста и онкогенов, доказывающая важную роль определенного (тканевого) уровня организа-

цание А.А. Заварзиным рекапитулятивного значения первичных ядерных эритроцитов млекопитающих, на которое впервые указал Molier (1909) [цит. по Заварзину А.А., 1945-1947], в настоящее время нужно признать ошибочным, ибо его нельзя рассматривать как приспособление к плацентарному питанию зародыша. С другой стороны, отрицая возможность гистогенетических рекапитуляций в эмбриогенезе, А.А. Заварзин, тем не менее, признавал возможность их существования, в особенности для вторичных тканей (например, гладких мышц), но в ходе другого рода гистогенезов – при репаративной регенерации и в процессе роста тканей в культуре *in vitro*. В частности, мышечные ткани воспроизводят при этом типичные признаки того гистогенетического источника, из которого они произошли, что автор назвал «известной филогенетической метаплазией». Б.П. Токин (1970) также с большим сомнением относился к рекапитуляциям в ходе тканевого генеза, но все же признавал возможность таковых. Наконец, А.Г. Кнорре (1970), выполнив большую обобщающую работу, убедительно показал широкое распространение гистогенетических рекапитуляций в ходе эмбриогенеза. Это позволило автору сделать заключение о том, что эмбриональные гистогенезы всегда содержат рекапитуляции. С этим положением согласны и многие другие исследователи, в частности И.Н. Борисов с соавт. (1986). Широкое распространение гистогенетических рекапитуляций в ходе эмбриогенеза дало повод некоторым исследователям (Клишов А.А., 1984) провести сопоставление закономерностей этого аспекта образования тканей в процессах регенерации и эмбрионального развития. Как указывают И.Н. Борисов с соавт. (1986), сходство это велико, например, при восстановлении костной, а также поперечнополосатой мышечной тканей. Однако следует особенно подчеркнуть чрезвычайно важный для анализа затронутой в этой главе проблемы факт, что даже в этих случаях сходство всегда наблюдается неполное, а для части тканей, например, для эпителия пищевода, по-видимому, вообще отсутствует. Рассматривая процессы детерминации и дифференцировки *in vitro*, эти авторы признают существование описанных еще в старых работах явлений рекапитуляции в тканевых культурах (Хлопин Н.Г., 1946, Лазаренко М.Ф., 1959), хотя и не так уверенно. В целом же можно согласиться с выведенным ими заключением, что имеющееся иногда сходство эмбриональных и реактивных тканей (при повреждении, в эксплантатах) позволяет думать, что механизм эмбриональных гистогенезов используется и в ходе других формообразовательных процессов.

Обобщая все разобранные и кратко изложенные выше общие предпосылки, можно прийти к следующему выводу, а именно – что имеется несомненная связь между онто- и филогенезом любой живой системы, включая и тканевую, и что связь эта может быть выявлена в виде гистогенетических рекапитуляций не только при эмбриогенезе, но и в других типах формообразовательных процессов. Формулировка этого принципиально важного положения, вытекающего из всего вышеизложенного материала, создает необходимый базис, который позволяет непосредственно перейти к анализу поставленной в этом параграфе проблемы – каковы взаимоотношения между онто- и филогенезом органической системы в процессе развития опухолей и каким образом эта связь проявляет себя в бластомогенезе.

## **§ 2. Филогенетические взаимоотношения при развитии опухолей.**

### **Феномен «обратных рекапитуляций»**

Как уже было отмечено, бессмысленно говорить о каких-либо отношениях между индивидуальным и историческим развитием в патогенезе подавляющего большинства болезненных состояний, таких, например, как атеросклероз. Мало того, что указанное явление не имеет общепатологического характера (они наблюдаются лишь у небольшого числа позвоночных животных), но и, кроме того, не представляет собой истинного формообразования, связанного с формированием новых структур, какое имеет место, например, в регенераторных процессах. Поэтому, хотя в данном случае патологические явления обусловлены определенными структурными изменениями, имеющими свой морфогенез, но морфогенез принципиально отличен от патологии роста и дифференцировки клеток, в связи с чем данный процесс правильнее называть не «новообразующим формообразованием», а патологическим преобразованием существующих структур.

Совсем иную ситуацию являют собой бластомы. В этом случае перед нами настоящий формообразующий процесс в полном значении этого слова, т.е. не преобразование, а истинное новообразование ткани, в этом смысле подобный происходящему при регенерации - и в том, и в другом примере наблюдается креаторное развитие новой тканевой системы из исходного зачатка. Кроме того, опухоль представляет собой широко распространенное, общепатологическое явление, отличное в таком отношении от подавляющего

маловажные выводы относительно морфогенеза опухолевой в целом и теории опухолевого поля в частности.

## **§ 5. Адекватность положений моноклональной теории и концепций прогрессии опухолей и опухолевого поля в свете данных сравнительной онкологии**

Прежде всего следует обратить внимание на тот факт, что основной феномен, послуживший отправной точкой для создания теории поля опухоли, а именно – множественность и поликлональность возникновения бластом имеет чрезвычайно широкое распространение среди новообразований у самых разнообразных животных. Не говоря уже об опухолях млекопитающих, таких, как, например, гепатокарцинома, рак кожи или молочных желез у мышей, имеется целый ряд новообразований у представителей различных классов типа хордовых, развивающихся из множественных опухолевых зачатков. Наиболее изученными из них являются: вирусные саркомы кур различного гистогенеза (птицы), аденомы кожных желез лягушек, аденома печени акулы, фибромы кожи тритонов, меланомы кожи аксолотлей, папилломы и плоскоклеточные раки кожи угрей (рыбы), вероятно, плоскоклеточные раки кожи ящериц (рептилии) и меланомы кожи миксин (круглоротые). У беспозвоночных указанное явление имеет еще более широкое распространение: большинство доброкачественных и злокачественных опухолей низших животных этой группы мультицентричны (множественны) и имеют поликлональное происхождение. Как наиболее известные из них можно привести в пример базофильно-клеточные опухоли пищеварительных желез *Unio* (моллюски), папиллярные эпителиальные пролифераты у планарий (плоские черви) меланотические опухоли у чешуекрылых (членистоногие) и многие другие. Наиболее типичным примером множественных неоплазм у беспозвоночных, принадлежность которых к онкогенным явлениям доказана молекулярно-биологическими исследованиями, являются «меланотические» опухоли из клеток гемолимфы, развивающиеся у насекомого *Drosophila melanogaster* (Shilo B.-Z., Weinberg R.A., 1981). Эти новообразования практически в 100% случаев появляются в виде множественных очагов. Характерно, что опухоли эти возникают у личинок, а не у взрослых особей, приводя насекомых к гибели до достижения имагинальной стадии. Нужно сразу заметить, что этот факт вовсе не противоречит взглядам современной онкологии на течение опухолевых процессов и тем более теории опухолевой

нужно заметить, что процесс формирования метастазов все же коррелирует с некоторыми другими свойствами злокачественной бластомы, прежде всего со степенью ее дифференцировки. Следовательно, не столько отдельные признаки, а группы признаков, каждая из которых кодируется отдельной группой генов (или одним геном), совершают прогрессивное развитие независимо друг от друга.

Следует сказать еще об одной детали. За исходный момент в развитии малигнизированного состояния L. Foulds (1963) принят этап, обозначенный как «начальная неоплазия». Как для изучения проблемы предрака, так и теории опухолевой прогрессии (как и вообще для любой теории) очень важно определение этого исходного понятия. По определению самого L. Foulds (1963) «начальная неоплазия» – «... участок с особой потенцией к неопластическому росту» (т.е. «опухолевая почва» Н.Н. Петрова). Сходное определение дает В.А. Рыков, понимая под начальной неоплазией область со стабильным изменением тканевых потенциалов.

В общем же можно заключить, что теория опухолевой прогрессии весьма неплохо согласуется с данными современной онкологии и, как уже указывалось, признается большинством исследователей, хотя и имеет некоторые не вполне ясные вопросы.

Наконец, следует сказать еще об одном важном моменте теории опухолевого поля. Как правило, авторы, упоминающие о теории поля R.A. Willis, не указывают, что, собственно, следует понимать под центральным звеном этой теории – опухолевым полем. Единственным исключением является работа В.А. Рыкова (1981), где дается следующее определение: «...под опухолевым полем обычно понимается определенный участок ткани, в котором прогрессивно осуществляются морфогенетические процессы стадийного развития опухоли. Можно предположить, что в формальном плане опухолевое поле – пространственно-временной континуум, определяющий становление опухоли как системы». Таким образом, формально опухолевое поле Willis-Рыкова – это «начальная неоплазия» L. Foulds со всеми ее патогенетическими потенциями и факторами, осуществляющими эти потенции.

К сожалению, все эти вопросы почти совершенно не рассмотрены с филогенетической точки зрения и в литературе очень мало работ, посвященных затронутой в этой главе проблеме. А между тем, при анализе фактического материала сравнительной онкологии можно сделать некоторые интересные и, на наш взгляд, не-

большинства патологических процессов (см. главу 1), поэтому все вышеизложенное позволяет без всяких препятствий говорить о возможности отражения филогенеза в неопластическом росте в той же степени, как и при репарационном гистогенезе.

Здесь следует обратить внимание на важное обстоятельство, сближающее регенерацию и бластогенез, а именно на наличие у опухоли, как и у регенерата, собственного, отличного от организменного «онтогенеза», в котором реализуются потенции, заложенные в ходе индивидуального развития организма. Это накладывает свой отпечаток на процессы эволюции этих образований, ибо их возникновение не является обязательным для эмбриогенеза и постэмбриогенеза каждой конкретной особи. Поэтому при анализе филогенетических и онтогенетических отношений в этих случаях бессмысленно обсуждать такие явления, как эмбриональная дивергенция или гетерохронии de Beer по типу «неотения – педоморфоз – ретардация», так как для этого регенерация и опухолевый рост должны быть непосредственно сопряжены в своем течении с онтогенезом целого организма, чего в действительности нет.

С другой стороны, и это очень важно, между онкогенезом и онтогенезом организма существуют несомненные связи, ибо источником развития опухоли является тканевая зачаток, в свою очередь формирующийся в эмбриональном гистогенезе. Именно поэтому онкогенез в значительной степени обусловлен онтогенезом, а поскольку между последним и филогенезом имеют место непосредственные отношения (Северцов А.Н., 1939) то, следовательно, взаимосвязи этих процессов в системе «опухоль – организм» могут быть представлены следующей схемой (рис. 7).

Таким образом, образование опухоли, которое определяется во многом индивидуальным развитием данного организма, отражает неизбежно изменения в ходе последнего, тем самым опосредованно проявляет и его филогенез. Эволюция опухоли – это эволюция признака, вернее, совокупности признаков, являющихся предпосылками для возникновения малигнизированного состояния. Формирование этих признаков происходит в ходе онтогенеза организма, а непосредственная реализация их патобиологического смысла – в «онтогенезе» бластомы. Таким онтогенезом опухоли является, главным образом, процесс ее прогрессии и именно в ее течении следует искать отражение филогенеза указанных признаков.

**Рис. 7. Взаимоотношения между онкогенезом, онтогенезом и филогенезом (пунктирная стрелка обозначает онтогенетически опосредованное отображение филогенеза при прогрессии опухоли).**

Филогенетические явления, находящие свое отражение в прогрессивном развитии неоплазмы, можно условно разделить на два типа:

1. Эволюция, происходившая с преобразованием общих сторон бластомогенеза, т.е. онкогенных и антионкогенных систем организма (система апоптоза, протоонкогены и т.д.), а также других признаков данного вида, обуславливающих возможность развития опухоли (например, становление тканевой интеграции).
2. Филогенез тех тканевых зачатков, из которых в дальнейшем может происходить образование бластомы конкретного цито- и гистогенеза.

Противопоставление это, конечно, в значительной степени формально, так как многие онкогенные и антионкогенные процессы тканеспецифичны (Cooper G.M., 1982; Bishop J.M., 1981), однако его необходимо сделать, исходя из того факта, что индивидуальные признаки каждой отдельной бластомы определяются ее гистогенезом, из чего следует вывод об отображении эволюционных изменений, затронувших тот или иной тканевой зачаток, в новообразованиях определенных гистогенетических типов.

Таким образом, в ходе прогрессии бластомы находят свое выражение как ряд признаков, характерных для любой тканевой системы организма, так и тканеспецифические свойства, характеризующие эмбриональный гистогенез определенной ткани, а все это, в свою очередь, обуславливает проекцию филогенеза, непосредственно связанного с индивидуальным развитием, на онкогенез.

Эволюционные преобразования, происходившие с процессом прогрессии опухоли, описаны в главе 6 данной монографии. Здесь необходимо рассмотреть, в какой мере историческое развитие прогрессии опухоли связано с ее «онтогенезом».

В данном случае имеется полная аналогия в последовательности появления признаков при прогрессировании бластом с эволюцией бластомогенеза. Действительно, как это следует из мате-

неоплазии – реактивных разрастаний – предопухоловой гиперплазии – дисплазии опухоли *in situ* – инвазивной опухоли с дальнейшей прогрессией готового новообразования, протекающей всегда эквивалентно – вплоть до полной утраты клеточной дифференцировки, если этому не помешает финал заболевания. Следует особенно подчеркнуть, что ни один из указанных этапов развития бластомы, как показано на приведенной схеме, не является обязательным, возможен даже крайний случай – скачкообразное формирование готовой опухоли со стадии начальной неоплазии, по образному выражению Д.И. Головина (1975) «с места в карьер». Важно также заметить, что, по мнению L. Foulds (1963, 1969), прогрессия каждого отдельного признака, характеризующего новообразование, является в известной степени независимой от процессов роста бластомы и прогрессии других признаков, причем развитие последних происходит путем скачкообразных или постепенных изменений (мутаций и других переформирований генома) клеток пролиферирующего пула (клона) опухоли (Nowell, 1988 [цит. по Коган Е.А., 1996]; Cavanee W.K., White R.L., 1995). Хотя данный постулат и имеет исключения, поскольку некоторые опухолевые характеристики довольно четко коррелируют друг с другом [выделение белков-онкомаркеров и степень дифференцировки у раков печени, хотя и эта зависимость не является абсолютной (Абелев Г.И., 1994)], тем не менее, он справедлив для таких признаков, как, например, способность к метастазированию. Известно, что развитие метастазов происходит после формирования особой популяции бластоматозных клеток, обладающих рядом характерных качеств (теория метастатического каскада): способность проникать в окружающие ткани, кровотоки и лимфоток (через мелкие просветы кровеносных и лимфатических сосудов), отделяться от опухолевого пласта, сохранять жизнеспособность после контакта с факторами иммунной защиты в крови и лимфе, иммигрировать в вены (или лимфатические сосуды) и прикрепляться к их эндотелию в определенных органах и тканях, осуществлять инвазию микрососудов и расти на новом месте в новом окружении (Коган Е.А., 1996). Приобретение клетками этих свойств (образование метастатического субклона) происходит именно путем отдельных мутационных (следовательно, скачкообразных) изменений опухолевых клеток (Cavanee W.K., White R.L., 1995). Каждый из перечисленных признаков приобретает независимо от других и, кроме того, сам процесс метастазирования не зависит от размеров опухолевого основного узла (что хорошо известно прозекторам из повседневной практики). Однако

#### § 4. Концепция опухолевой прогрессии

Всеобщее признание получила теория опухолевой прогрессии L. Foulds (1963, 1969), являющаяся подробным и в значительной мере независимым развитием идей R.A. Willis о стадийности и эквивалентности процесса формирования опухолей, названная В.С. Шапотом (1973) самым выдающимся достижением онкологии за истекшие 20 лет. В настоящее время эта теория получает новые доказательства среди фактов молекулярной онкобиологии: оказалось, что в основе неопластических изменений клеток, как правило, лежит ряд последовательных специфических мутаций, каждая из которых ведет к депрессии определенных групп генов, функционирование которых ведет к единому финалу – озлокачествлению клеток, а репрессии других частей генома, ответственных за дифференцировку – к стадийной дедифференцировке элементов бластомы (Залетаев Д.В., 1999; Дубинин Н.П., 1986; Burnet M.-F., 1971)<sup>9</sup>.

Перейдем к более подробному изложению основ теории опухолевой прогрессии.

Концепция L. Foulds возникла в результате логического анализа накопленного к тому времени материала общей онкологии. Согласно этому учению, развитие бластомы происходит стадийно, по строго определенным закономерностям, через определенные этапы, хотя и не отвергается возможность миновать отдельные стадии онкогенеза.

Схематично развитие опухоли в соответствии с теорией опухолевой прогрессии представлено на рис. 8.

*Рис. 8*

**Рис. 8. Общая схема развития опухолей с учетом возможности регрессии бластомы. Вертикальная ось – степень прогрессии опухоли, горизонтальная – время. К1 – К(n-1)-вероятность обратного развития опухоли, А-реактивная гиперплазия (А1-диффузные, А2-очаговые пролифераты), В – доброкачественная опухоль, С – предрак (С1 – факультативный, С2 – облигатный (карцинома in situ)), D – истинная злокачественная опухоль, D1, D2 – D (n-1) - стадии прогрессии готовой опухоли (частично по Л.Фулдс (L.Foulds), 1963г.).**

Как видно на этой схеме, после индукции канцерогенеза развитие бластомы идет последовательно через стадии начальной

риала, изложенного в главе 6, и в том, и в другом случае развитие начинается с появления диффузных и нодозных атипичных пролифератов, которые, впоследствии приобретают способность к инфильтративному росту и метастазированию. Стадии эти, появляясь довольно рано в ходе филогенеза, в целом сохраняются и при бластомогенезе у каждого конкретного организма, начиная, по-видимому, с представителей типа моллюсков. В данном случае можно говорить о своеобразной рекапитуляции хода эволюционного развития онкогенеза в процессе прогрессии опухоли. Отсюда следует, что эволюция общих свойств опухолевого роста проходила, главным образом, путем анаболии. Такой тип филогенеза медленного, непластического характера относятся к геронтоморфозам (по G.R. de Beer), которые не приводят к радикальному морфофизиологическому прогрессу. Это вполне согласуется с реальным положением дел, поскольку, как хорошо известно, онкогенез представляет собой в эволюционном смысле крайне консервативный процесс. Сказанное, однако, не означает, что опухоль в своем развитии обязательно должна рекапитулировать все вышеперечисленные стадии, ибо, как показал в свое время L. Foulds (1969), признаки каждой отдельной бластомы в ходе прогрессии развивается относительно независимо друг от друга. Л.В. Белоусов (1980) допускал ведущую роль параметрических (а не жестких причинно – следственных) связей в процессе эмбрионального развития свойств организма. Аналогичная ситуация, по-видимому, имеет место и в бластомогенезе. Более того, как давно уже было показано Д.И. Головиным (1971), развитие опухоли иногда может происходить с «места в карьер», минуя целый ряд начальных стадий прогрессии. Автор видел в этом проявление одного из фундаментальных свойств опухолевого роста. Оно обуславливает, в свою очередь, появление в процессе развития опухоли явлений, подобных онтогенетическим гетерохрониям. Так, например, анаэробное дыхание у опухолевых клеток появляется значительно ранее, чем полностью исчезают морфологические признаки тканевой дифференцировки, хотя последняя является значительно более поздним приобретением эволюции. Это явление напоминает эмбриональные девиации не только в смысле своего проявления в ходе развития, но и наличием своеобразной «ценогенетической» функции.

И все же полный набор стадий процесса индивидуального развития опухоли в определенном смысле рекапитулирует ее филогенез. Это позволяет, правда, в очень ограниченном смысле, применять принцип, лежащий в основе биогенетического закона (ко-

нечно, не в геккелевской формулировке) к анализу филогенеза опухолевого роста.

К сожалению, эта возможность обычно совсем не принимается во внимание, а между тем с ее помощью можно вывести некоторые фундаментальные свойства бластомогенеза. В качестве примера такого приложения биогенетического принципа в онкологии можно привести выведение стадии онтогенетического развития тканевого зачатка, на которой он приобретает чувствительность к онкогенным воздействиям, что представляет немалый интерес для общего учения об опухолевом росте.

Как было показано В.В. Худолеем (1979), возникновение истинного опухолевого роста в филогенезе приходится на время появления тканевой интеграции как особого типа взаимоотношений между клетками целого организма (см. главу 2). Произведя проекцию этого факта на онтогенез организма, можно, исходя из принципа рекапитуляции, указать на конкретный этап индивидуального развития особи, на котором возможно злокачественное перерождение соматических клеток (который по аналогии можно назвать онтогенетическим порогом возникновения бластом), а именно – стадию вступления клеточных элементов в тканевую дифференцировку. Следовательно, момент формирования первичных тканей из зародышевых листков является тем пунктом, с которого становится возможным развитие опухоли. О правомочности такого вывода говорит отсутствие в литературе достоверных описаний злокачественных опухолей из бластомеров, не вступавших в тканевую дифференцировку (что, однако, не исключает бластомеры из числа возможных источников гистогенеза неоплазмы в том случае, если этому предшествовало вступление этих зародышевых клеток в процессы тканевой специализации). Косвенно это подтверждается также известными опытами В. Minz (1981) и ряда других исследователей с трансплантацией опухолевых клеток злокачественной тератобластомы в развивающуюся бластоцисту мыши, а также экспериментами из ядра малигнизированной недифференцированной клетки в энуклеированное яйцо. В обоих случаях наблюдалась утрата карциноматозных свойств опухолевыми клетками (или ядрами) и вступление их в нормальное эмбриональное развитие. Причина этого явления в настоящее время интенсивно изучается; очевидно, она заключается в особенностях ферментативной регуляции молекулярных процессов до вступления клеток на путь тканевой специализации. Удалось выделить из цитоплазмы яйцеклетки фермент, относящийся к группе рибонуклеаз, который, по-видимому,

положений той или иной концепции к анализу различных сторон процесса онкогенеза. Если же попытаться сформулировать основное различие этих теорий, то можно сказать, что главной идеей, непосредственно вытекающей из концепции опухолевого поля и чуждой моноклональной гипотезе, является взгляд на развитие опухолей как на организованный, системный, а не хаотичный процесс.

Наибольшие возражения вызывает положение теории R.A. Willis относительно аппозиционного роста и латеральной малигнизации. Мы не будем подробно останавливаться на уже почти 150-летней дискуссии по поводу возможности превращения тканевых клеток в клетки злокачественной формирующейся бластомы. Основные литературные данные можно найти в указанных в начале главы обзорных статьях, особенно интересен обзор В.А. Рыкова (1981), а также в классических исследованиях М.Ф. Глазунова (1971).

Тем не менее, здесь уместно будет упомянуть о некоторых фактах, которые обычно приводят в качестве опровергающих аргументов противники теории опухолевого поля вообще и тезиса об аппозиционном росте, в частности. Это случаи бластом, вырабатывающих только один иммуноглобулин (плазмоцитомы) или один изофермент нормальной ткани (Шапот В.С., 1977), либо характеризующихся специфическими изменениями хромосом (Роническая Г.М., 1977; Аничков Н.М. с соавт., 1986; Погосянц Е.Е., 1979) и генов (Залетаев Д.В., 1999). Такого рода аргументы хотя и действительно говорят не в пользу существования латеральной малигнизации, однако окончательно вопроса об аппозиционном росте не решают, а лишь указывают на возможность происхождения ряда бластом путем малигнизации одной клетки. Тем более не противоречат такие факты теории опухолевого поля, поскольку аппозиционный рост, даже в случае своего существования, составляет лишь частное проявление действия опухолевого поля, способного действовать не только на тканевом, но и на клеточном уровне. Доказательство этого – большинство перевивных опухолей, таких как карцинома Эрлиха или саркома Иенсена, которые уже на протяжении почти 100 лет не меняют стволовых линий и, тем не менее, продолжают развиваться согласно теории опухолевой прогрессии (см. ниже). Таким образом, вопрос о наличии или отсутствии латеральной малигнизации в окружающей опухоль ткани окончательно не решен до сих пор. Данные клинических и экспериментальных работ на этот счет противоречивы, однако большинство авторов склоняются к признанию невозможности превращения нормальных клеток вокруг бластомы в опухолевые.

В течение последующих десятилетий эти взгляды подвергались неоднократному пересмотру, обсуждению и критике, приобрели своих сторонников и противников. Основные положения теории опухолевого поля R.A. Willis сводятся к следующему:

1. Опухоль развивается мультицентрически<sup>8</sup>, не из маленького фокуса клеток, а из большого опухолевого поля, которое может занимать часть или весь орган. Однако это не значит, что обязательно возникают множественные отдельные бластомы; точки роста в пределах поля обычно сливаются в один опухолевый узел.
2. Неопластическая трансформация нормальных клеток во множественных точках роста совершается не одномоментно, а стадийно. Это объясняет мозаичность гистологических картин в пределах опухолевого поля, переходы от нормальных тканей к пролиферирующим, малигнизированным и раковым.
3. Рост опухоли может идти не только «из самой себя», с помощью опухолевой пролиферации, но и вследствие неопластической латеральной трансформации нормальных тканей, попавших в зону опухолевого поля. Аппозиционный рост продолжается до тех пор, пока не будут выработаны ресурсы самого поля; затем рост продолжается пролиферацией опухолевых клеток.
4. Становление опухоли характеризуется многообразием путей развития, при чем без обязательного последовательного включения всех альтернативных стадий, но с неизбежно одинаковым результатом развития (эквивалентность развития). Рецидивы после излечения дают не только не полностью удаленные участки опухоли, но и очаги, вновь возникающие в недостаточно удаленном опухолевом поле по тем же закономерностям, что и первичная бластома.
5. В метастазах поле отсутствует.

Как уже было указано выше, теория опухолевого поля признается не всеми онкологами, причем даже у сторонников ее возникают разногласия в интерпретации приведенных тезисов. Необходимо, однако, упомянуть о мнении S.L. Robbins, M. Angell (1976), согласно которому классическая теория генеза бластом и теория R.A. Willis не противоречат, а взаимно дополняют друг друга. Эта точка зрения, вероятно, наиболее адекватно отражает суть проблемы, хотя при этом необходимо решать вопрос о приемлемости по-

играет важную роль в осуществлении этого эффекта (Rosen P., 1981). Указанный белок регулировал смену S и M фаз клеточного цикла, и, следовательно, вступление клеток в тканевую дифференцировку.

Аналогичным образом можно постулировать важность вхождения в тканевую дифференцировку как критического момента, во время которого клетка взрослого организма становится особенно чувствительной к онкогенным воздействиям. Этим объясняется пониженная резистентность малодифференцированных пролиферирующих клеток тканей к бластомогенным факторам, что давно было замечено экспериментальными онкологами и послужило основанием для использования индуцированных введением кизельгура грануляций с целью усиления физических и химических бластомогенных воздействий (Петров Н.Н., 1947). Кроме этих, имеются и прямые указания на большое значение стадии дифференцировки. Например, для клеток крови при развитии индуцированных вирусных лейкозов это положение можно считать твердо установленным (Дубинин Н.П., 1986). Следовательно, указанный тезис, исходя из сделанной выше проекции филогенетического развития на онтогенетическое, правомочно распространять и на генез опухолей любых других гистологических типов. Причиной этого явления, по-видимому, нужно считать то обстоятельство, что во время активной пролиферации и дифференцировки соматических клеток активируются разнообразные регуляторные гены, в том числе протоонкогены и гены-онкосупрессоры, которые в активном функциональном состоянии имеют значительно большие шансы быть поврежденными.

Возникнув в онтогенезе, тканевая интеграция была филогенетически зафиксирована (согласно принципу А.Н. Северцова), что, в свою очередь, и обусловило появление онкогенных процессов и оформилось как фундаментальное свойство опухолевого роста. Этот пример, уже упомянутый в главе 1, на наш взгляд, убедительно показывает возможность применения биогенетического принципа для выявления некоторых важных аспектов проблемы неоплазии.

Рассмотрев, таким образом, вопрос о соотношении общих признаков бластомогенеза в индивидуальном и историческом развитии, перейдем к анализу вопроса о том, в какой мере взаимосвязаны филогенез и эмбриональный гистогенез данного тканевого зачатка и прогрессия развивающейся из него опухоли.

В эволюции тканевых систем, вернее, происходящих в них гистогенетических процессов большую роль играют явления анаболии, что подтверждается указанным выше фактом широкого распространения рекапитуляций при развитии тканей в эмбриогенезе. Эти же явления имеют место в случае любого другого гистогенеза (Кнорре А.Г., 1970), а следовательно, должны проявлять себя и в бластомогенезе. И, действительно, они здесь выявляются, однако совершенно оригинальным образом, который обусловлен особенностями взаимоотношений между развитием ткани в норме и при малигнизации.

Как хорошо известно, любой нормальный гистогенез протекает в направлении все большей дифференцировки клеточных элементов. В ходе этого процесса специализации дифферонов часто проявляются признаки, свойственные тканям филогенетических предков. При прогрессии опухоли происходит обратное явление, а именно стадийная утрата признаков клеточной дифференцировки. Известно, что при этом происходит проявление свойств, характерных для эмбрионального периода развития ткани, из которой возникла опухоль: об этом свидетельствуют многочисленные данные экспериментальной онкологии (Шапот В.С., 1977). Так, например, развивающийся гепатоцеллюлярный рак продуцирует (как, впрочем, и печеночный регенерат) особый белок –  $\alpha$ -фетопроtein, синтезируемый также клетками эмбриональной печени (Абелев Г.И., 1994). Аналогичное явление представляет собой продукция других онкофетальных антигенов, например, карциноэмбрионального протеина. Клетки стромы опухоли образуют коллагеновые фибриллы именно того типа, который характерен для эмбриональной стадии развития соответствующего органа. Так, в карциноме легкого доминирует коллаген 3-го типа, типичный для фетального легкого, а в почечно-клеточном раке и нефробластоме – 4-го, что также является атрибутом развивающейся в эмбриогенезе почки. Следует особо подчеркнуть факт уподобления, причиной которого является воспроизведение отдельных признаков, а не возвращения к эмбриональной фазе в процессе бластомогенеза, вследствие чего практически никогда не наблюдается абсолютного сходства опухолевой и соответствующей ей фетальной ткани (которого нет, впрочем, и в регенераторных процессах). Этот чрезвычайно важный момент, несмотря на всю его очевидность, до сих пор недостаточно хорошо осознается некоторыми исследователями (в частности, о возвращении бластоматозных элементов к клеткам эмбриональной ткани пишет S. Gilbert, 1993). Причиной явления анаплазии в буквальном

### § 3. Теория опухолевого поля

Взгляды уницентристов продолжительное время оставались господствовавшими в учении об опухолях. Однако в связи с развитием общей клинической, сравнительной и особенно экспериментальной онкологии накапливались факты, не укладывающиеся в упомянутое положение уницентрической теории.

Так, со времен получения дегтярного рака кожи известно, что по всей поверхности участка смазывания возникает множество предопухолевых изменений – папиллом, удаление которых ведет к возникновению новых в оставшихся полях смазывания, тогда как при удалении всего участка аппликации канцерогенного агента образуются многочисленные отдаленные опухоли, часто другого гистологического строения (Шабад Л.М., 1979). Появились указания, подтвержденные в дальнейшем экспериментами Т.Н. Josida (1974), на возможность смены одной стволовой линии клеток на другую у перевиваемых опухолей грызунов. В клинике рентгенологами и химиотерапевтами наблюдались случаи неоднородной чувствительности разных участков ракового узла к лечебным воздействиям (Trope C. et al., 1975).

Все эти и многие другие факты давали повод для критики классической теории генеза неоплазм со стороны некоторых онкологов. В первой русской монографии на онкологическую тему, написанной Н.Н. Петровым (1910), уже упоминается о так называемых непрямах рецидивах, возникающих путем малигнизации клеток, окружающих опухоли, именуя участок ткани, способный дать начало развития опухоли, «опухолевой почвой». В дальнейшем этот термин был заменен на «опухолевое поле», хотя понятие последнего значительно шире, чем то, которое имел в виду Н.Н. Петров. В.В. Алякринский [1938, 1940г. – цит. по сноске в статье В.А. Рыкова (1981)] в работах о раннем раке развивает идеи, сходные с положениями позднее появившейся теории опухолевого поля. Л.М. Шабад вводит термин «предрак» (1947, 1967), подчеркивая этим неодномоментность и стадийность развития опухолей. И, наконец, выходит работа R.A. Willis, где общая и частная онкология целиком излагаются с позиций теории опухолевого поля. И хотя R.A. Willis нигде не дает достаточно четкой формулировки этой концепции и не приводит своего понимания термина «опухолевое поле», предпринятая им попытка пересмотра теоретического и фактического материалов патологии опухолей во всей целостности в свете вышеупомянутой теории дает право считать его основателем учения о поле бластом.

положения этой теории и противоположного ей классического «уницентрического» учения, тем более что указанная книга R.A. Willis, выдержавшая ряд изменений на английском языке (1948, 1953, 1960, 1967) не была издана на русском и мало знакома современным отечественным онкологам. Более подробное изложение теории опухолевого поля R.A. Willis можно найти в ряде посвященных этой проблеме оригинальных и обзорных статьях А.С. Горделадзе (1970), Д.И. Головина (1970, 1971, 1975), К.М. Пожарского (1975), В.А. Рыкова (1981, а,б; 1982 а,б; 1984) и др.

## § 2. Основные положения моноклональной концепции

Долгое время в онкологии господствовало учение об уницентричности опухолевых зачатков, сформулированное представителями старой немецкой школы онкопатологов (Borst M., 1902; Ribbert H., 1914) на основании систематического исследования клинического и патолого-анатомического материала опухолей человека. Основные положения этой теории гласят:

Опухоль развивается уницентрично и моноклонально. Следовательно, весь процесс приобретения неопластических свойств разыгрывается на уровне одной клетки.

Малигнизация происходит одномоментно, «скачком».

Рост опухоли идет только из «самой себя», путем пролиферации собственных клеток. Все опухолевые клетки являются потомками одной, единожды озлокачествившейся, то есть клоном. Отрицается существование аппозиционного роста – превращение нормальных клеток окружающих тканей в опухолевые. Мозаичность и гетерогенность опухолей уницентристы склонны объяснять явлениями неравномерной мета- и анаплазии, хотя некоторые из них (Шапот Б.С., 1977; Kovacs G., 1978) не исключают возможности появления множественных бластоматозных узлов, считая, однако, что каждый очаг новообразования развивается независимо от других и является следствием размножения одной материнской клетки.

Все рецидивы – результат нерадикального лечения первичной бластомы. Клетки рецидивных узлов являются прямыми потомками клеток неизлеченной первичной опухоли.

значении этого термина, как известно, являются процессы дерепрессии генов, функционировавших в соответствующих фетальных клетках. Причем, как об этом уже было сказано, между опухолевыми признаками существуют, как и между эмбриональными, лишь параметрические связи. Поэтому опухолевая клетка, как и элементы регенерирующей ткани, и даже в еще большей степени, чем последняя, отличаются от фетального состояния. Опухолевую ткань в процессе прогрессии воспроизведут не сами эмбриональные клетки, а их признаки, из-за чего она морфологически «уподобляется» эмбриональной. Поскольку в фетальном гистогенезе происходит воспроизведение филогенетически древних свойств тканей, то, следовательно, эти признаки могут быть рекапитулированы в ходе прогрессии опухоли. Однако, поскольку ход прогрессивного развития бластом направлен обратно эмбриональному и вообще нормальному формообразованию, т.е. устремлен ко все большей анаплазии, то здесь можно ожидать проявления стадий филогенетической эволюции в обратном порядке. Такой тип взаимоотношений с филогенезом можно обозначить термином «обратная рекапитуляция» в противоположность прямым рекапитуляциям, наблюдаемым в нормальном гистогенезе.

О том, что опухолевый зачаток может в процессе своего становления повторять целиком ход развития исходной ткани, известно уже давно. Еще В.Г. Гаршин (1938) убедительно показал, что структура бронхиогенных карцином хорошо соответствует разным стадиям дифференцировки бронхиального эпителия при воспалительных разрастаниях, регенерации и эмбриональном морфогенезе. Очень велико соответствие между эмбриональными элементами нервной системы и нейрогенными опухолями, причем известно, что развитие нервной ткани (например, в культуре *in vitro*) повторяет ее филогенез (Сотников С.С., 1999). Наглядно явление обратной рекапитуляции, а также соответствие хода дифференцировки эмбриональной, опухолевой и регенерирующей тканей проявляется на примере морфогенеза рабдомиобластом. Как писал А.Г. Кнорре (1959), скелетные мышечные волокна поперечнополосатого строения произошли в филогенезе от гладких миоцитов, которые в свою очередь, ведут свое происхождение от элементов, недифференцированных в направлении функции сократимости. Соответственно этому, каждое отдельное скелетно-мышечное волокно приходит в процессе своей дифференцировки в онтогенезе стадию миобластов – клеток, совершенно лишенных миофибрилл, затем стадию симпласта с гладкими миофибриллами, а лишь затем

приобретает типичную поперечно-полосатую структуру. Эта ситуация полностью совпадает с той, которую описывает Н.Г. Хлопин (1947) для растущей в культуре соматической мышцы. В эксплантатах волокна дают начало многоядерным миосимпластам то узкой, то нитевидной, то лентовидной формы, часто неравномерного диаметра. Кроме того, миосимпласты могут приобретать вид совершенно неправильных протоплазматических масс. Их цитоплазма, в соответствии с достигнутым уровнем дифференцировки, или совсем не имеет фибриллярной структуры, или содержит то более, то менее отчетливые гладкие миофибриллы различной толщины. Наконец, в отдельных миофибриллах местами появляется поперечная исчерченность или большая часть их приобретает поперечно-исчерченный вид. Местами одна и та же миофибрилла или даже пучок миофибрилл оказываются гладкими, местами обнаруживают поперечную исчерченность. Как указывает автор и как нетрудно видеть из приведенного описания, эти картины хорошо соответствуют разным уровням дифференцировки рабдомиобластом, которые могут или вообще не обнаруживать никакой дифференцировки, или иметь гладкомышечный и даже поперечно-исчерченный вид. Сопоставив это заключение с описанием А.Г. Кнорре, можно легко убедиться в полном повторении в ходе опухолевой прогрессии миобластомами признаков как растущего мышечного волокна, также развивающейся в ходе онто- и филогенеза мышечной ткани, однако в обратном порядке. Таким образом, на примере рабдомиобластом очевидно наличие явлений обратной рекапитуляции в ходе развития опухолевой ткани. Это, в свою очередь, демонстрирует не только взаимосвязь между индивидуальным и филогенетическим развитием в самых различных гистогенезах, но и тот важный факт, что в эволюции опухолевой прогрессии (вернее, того зачатка ткани, который ей подвергается) очень большую роль играют гистогенетические анаболии. Это еще раз подтверждает тезис о том, что приложение биогенетического принципа в онкологии для анализа морфогенеза бластом вполне адекватно, поскольку в развитии опухоли действительно до некоторой степени повторяется филогенез признаков соответствующей ткани, хотя и в обратном порядке.

Сказанное не означает, что в процессе онкогенеза всегда с очевидностью происходит рекапитуляция индивидуального и, тем более, филогенетического развития. В онкоморфологии известно довольно много примеров, когда процесс прогрессии нельзя уподобить обратной последовательности стадий филогенеза тканевого зачатка. Однако следует помнить, что далеко не во всех случаях на

## Глава 6 НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ МОРФОГЕНЕЗА ОПУХОЛЕЙ: ТЕОРИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПОЛЯ И КОНЦЕПЦИЯ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ В ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ

*Опухоль является патологическим процессом и, как и любые другие патологические процессы, подчиняется закону эволюции.*  
*Мечников И.И. (1892)*

### § 1. Введение

Правильное понимание общих закономерностей развития бластом необходимо для рассмотрения практически всех сторон их морфо- и гистогенеза. Существующие разногласия относительно применения к анализу процесса бластомогенеза положений моноклональной теории и теории опухолевого поля зачастую связаны именно с недостаточно ясным пониманием фундаментальных законов, согласно которым происходит развитие новообразования из малигнизированных клеток. В данной главе сделана попытка пересмотра существующих воззрений на процесс онкогенеза на основании накопленного к настоящему времени материала эволюционной онкологии с целью вскрыть причины существующих между ними разногласий и выработать адекватный взгляд на развитие опухоли.

В 1948 г. вышла в свет монография австралийского онкопатолога R.A. Willis «Pathology of tumors.» В этой книге, как принято считать, впервые дана трактовка данных онкологии в свете выдвинутой автором теории опухолевого поля. Хотя задолго до R.A. Willis многие исследователи, в том числе такие видные отечественные онкологи, как Н.Н. Петров, Л.М. Шабад, В.В. Алякринский, высказали сходные взгляды на возникновение и развитие бластом, последовательное применение для решения онкологических проблем учения, оформившегося впоследствии как теория поля опухоли, нашло именно в работах этого автора, первое место среди которых занимает упомянутая выше монография.

Прежде чем обсуждать теорию опухолевого поля с точки зрения эволюционной онкологии, следует рассмотреть основные

филогенетический ход формирования ткани, из которой происходит становление бластомы, однако не в прямом, а в обратном порядке, проявляя интересную закономерность, которую можно обозначить как обратную рекапитуляцию. Во-вторых, поскольку опухолевый зачаток в своем патогенетическом развитии в ряде случаев проходит в обратном порядке этапы индивидуального и исторического формирования соответствующей ткани, он может воспроизводить происходившие в ней филоэмбриогенетические изменения. В-третьих, хотя все вышесказанное справедливо для хода морфогенеза определенной группы бластом в целом, оно не всегда выявляется в каждом конкретном случае, так как, согласно принципу L. Foulds, опухоль может миновать отдельные этапы прогрессии.

Из всего этого следует, что в ряде случаев биогенетический принцип и другие филоонтогенетические закономерности могут быть приложимы для объяснения процессов развития неоплазм, причем анализ этот иногда позволяет выявить важные фундаментальные свойства опухолевого роста. С другой стороны, отражая филогенетические преобразования соответствующего тканевого зачатка, изучение процесса развития бластомы может дать и дает немало интересного материала, необходимого для понимания хода тканевой эволюции.

основании грубого морфологического изучения можно судить об отсутствии или наличии рекапитулятивных явлений; иногда для данной цели приходится прибегать к более тонким гистохимическим критериям. В этом отношении показателен материал, относящийся к морфогенезу плоскоклеточных эпидермальных карцином. Хотя клетки таких опухолей утрачивают при прогрессии способность к синтезу кератина и ороговению, формальный морфологический анализ не позволяет выявить здесь истинной обратной рекапитуляции филогенетического развития покровной эпителиальной ткани. С точки зрения такого подхода должна была бы наблюдаться метаплазия ороговевающего многослойного эпителия в неороговевающий многослойный, а затем и однослойный эпителиальный пласт, который должен проявлять признаки мерцательного эпителия, поскольку именно так, по данным сравнительной гистологии (Борисов И.Н. с соавт., 1986), происходит филогенез выстилки кожных покровов<sup>7</sup>. Такая последовательная метаплазия никогда не выявляется в ходе прогрессии эпидермальных плоскоклеточных раков кожи. Потеря же опухолевыми клетками в этом случае способности к синтезу кератина и дезинтеграция эпителиального пласта, хотя и представляет собой дедифференцировку, но эта последняя ни в какой мере не является истинной обратной гистогенетической рекапитуляцией, а представляет собой скорее «приспособительное» явление, во многом напоминающее то, которое для эмбрионального развития получило название ценогенеза. Однако, более тонкое изучение структуры кератина, синтезируемого опухолевыми клетками на разных стадиях прогрессии, позволило выявить рекапитуляцию не только хода нормального онтогенеза эпителия кожных покровов, но и обратную рекапитуляцию его филогенетического развития. Г.М. Могильной (1977) было показано, что по цитохимическим признакам (присутствие в клетках кератина, содержащего гидрофильные группы) элементы некератинизированных раков кожи человека соответствуют нормальным клеткам эпидермиса амфибий, а кератинизированных – клеточным элементам кожных чешуй рептилий, а также некоторым стадиям эмбрионального развития эпидермальной ткани человека. Если в случае нормальной эмбриональной ткани это может быть объяснено приспособлением зародыша к внутриутробной водной среде, то «ценогенетической» характер сходства для карцином совершенно исключается.

Отдельно необходимо рассмотреть такие случаи, когда в морфогенезе данной дефинитивной ткани, соответствующей опре-

деленной группе опухолей, принимают участие несколько тканевых зачатков, последовательно сменяющих друг друга. В таком случае последовательность дедифференцировки клеток бластомы формально не будет соответствовать ходу эмбрионального развития и репарации нормальной ткани. Очень показательны в этом отношении костные ткани и развивающиеся из них остеогенные саркомы. Эволюционно сложившийся путь онтогенетического развития кости включает в себя взаимодействие двух тканевых зачатков – хрящевого и костного. Остеосаркома в ходе морфогенеза не имеет стадии образования остеогенного хряща, как это характерно для филогенеза костной ткани, поэтому формально можно было бы считать, что в данном случае ход анаплазии не соответствует стадиям развития костной ткани. Такое суждение кажется тем более правильным, что в репаративной регенерации наблюдается типичная рекапитуляция хода исторического и индивидуального развития костной ткани (Клишов А.А., 1984). Однако, при этом необходимо иметь в виду, что в ходе развития кости на основе хрящевой ткани происходит не метаплазия клеток хряща в остециты, а разрушение и замещение хрящевой модели костной тканью. Таким образом, хрящевая ткань выступает не в качестве «стадии гистогенеза» кости, а как своеобразный морфогенетический фактор, необходимый для развития костной ткани. В остеосаркоме малигнизация затрагивает лишь остеогенный зачаток, для патологического развития которого не требуется хрящевая модель. Именно поэтому создается кажущееся несоответствие между морфогенезом нормальной и подвергнувшейся бластоматозному перерождению ткани. В действительности клетки остеогенной саркомы проходят в процессе прогрессии ряд стадий, начиная от способных к образованию примитивного остеоида остеобластов и заканчивая мало дифференцированными фибробластоподобными элементами, что, в общем, соответствует ходу нормального развития остеогенного зачатка. Особенно важно отметить, что гистофизиологические корреляции между костной и хрящевой тканью, сложившиеся в ходе филогенетического развития и характерные для остеогенеза, имеют место и при развитии остеосарком, где они проявляются в образовании островков хряща в опухолевой ткани. Следовательно, и в данном случае правомочно говорить о наличии явления обратной рекапитуляции.

Таким образом, можно считать доказанным, что изменения путем анаболии в эволюции тканевого зачатка могут сказаться на ходе его дедифференцировки при бластомогенезе. Что касается яв-

лений архалакисов и девиаций в эмбриональном гистогенезе, то они, изменяя течение развития ткани в эмбриогенезе, тем самым создают возможность своего проявления и в опухолевом росте, внося изменения в последовательность утраты признаков дифференцировки в ходе прогрессии опухоли.

Иногда могут наблюдаться явления метаплазии опухолевого зачатка в филогенетически не родственную ткань, что, впрочем, можно видеть и в ряде нормальных гистогенезов, например, при превращении эпителиальной выстилки бронхов в многослойный плоский эпителий в воспалительных разрастаниях.

Такая возможность определяется близостью эмбриональных гистогенезов указанных тканей и демонстрирует первичность онтогенетических изменений перед филогенетическими. Вообще, как при регенерации и развитии ткани *in vitro*, так и в онкогенезе происходит не столько воспроизведение хода дифференцировки, сколько осуществление потенций, детерминированных в исходном зачатке еще в течении эмбриогенеза, в связи с чем онкоморфологический материал часто использовался для решения вопросов сравнительной гистологии (Хлопин Н.Г., 1946; Заварзин А.А., 1945-1947; Клишов А.А., 1970 и др.). Поэтому, если в ходе развития происходит явление меторизиса (по Шимкевичу), т.е. смена тканевого зачатка, образующего данную нормальную ткань, то при этом, естественно, изменяется детерминация и, следовательно, потенциальные возможности метаплазии этой ткани. А это, в свою очередь, может найти отражение в процессе прогрессии развивающейся из этой ткани опухоли.

Что касается ценогенетических признаков тканей, то они, по-видимому, утрачиваются раньше в процессе онкогенеза, чем палингенетические, ибо последние не представляют собой приспособительных явлений данной ткани к условиям среды, а принадлежат к ее более древним, фундаментальным и, следовательно, более стойким свойствам. Вопрос этот еще требует более тщательного изучения.

Подводя итог всему сказанному, можно сделать следующие основные заключения. Во-первых, филогенез, онтогенез и онкогенез данного организма являются связанными между собой, причем первичным в этих отношениях является онтогенез, через который опосредованно находят свое отражение в бластомогенезе филогенетические изменения. Опухоль представляет собой реализацию потенций, заложенных в онтогенезе, поэтому в своем развитии она отображает как собственный филогенез, так и онтогенетический и

зультатах 10000 аутопсий лягушек, привезенных из Новой Англии и Канады, говорят о 2,7%-ной поражаемости. В Миннесоте, как показали исследования R.G. McKinnell et al. (1979), карцинома Lucke в выборке из 1870 леопардовых лягушек встретила в 4,2% случаев.

С точки зрения R.F. Naegele et al. (1974), это новообразование представляет собой настоящее инфекционное заболевание с выполнением постулатов Koch-Henle. Вирус поражает как взрослых животных, так и головастиков до и после прохождения метаморфоза, а также эмбрионы. Для последних он чрезвычайно патогенен и может вызвать их гибель без образования опухоли (Tweedell K.S., Granoff A., 1968, 1974; McKinnell R.G., Ellis V.L., 1972). В поражаемости опухолью Lucke у леопардовой лягушки большую роль играют половые различия. Новообразования у самок встречаются значительно чаще, чем у самцов. Например, в популяции вермонтских лягушек пораженные аденокарциномой почек самки встречались в 2,5 раза чаще, чем самцы (Lucke B., 1934, 1952). Впрочем, среди животных, обитающих в Канаде и Новой Англии, заболевших этими опухолями, преобладали самцы (70,8%) над самками (29,2%). С другой стороны, в штате Висконсин новообразование Lucke встречается почти исключительно у самок. Опухоли у животных, обитавших в этом районе США, отличаются трудной трансплантируемостью и редкостью метастазирования (Tweedell K.S., 1965).

По мнению K.A. Rafferty (1962, 1963), а также K.A. Rafferty, K.S. Rafferty (1961), в лабораторных условиях от 21 до 50% животных спонтанно заражено вирусом почечной карциномы. Именно до таких цифр увеличивалась поражаемость опухолями при длительном совместном содержании особей *R. pipiens*, частота «самопроизвольных» аденокарцином у которых в природных условиях составляла 2,7%. Исследователи отметили, что инъекции бесклеточного фильтрата, содержащего вирус, не способствовали дальнейшему повышению заболеваемости животных. Эти данные совершенно отчетливо свидетельствуют о возможности переноса возбудителя заболевания от больных на здоровых животных и подтверждают эпидемиологические наблюдения В. Lucke (1952), W.R. Duryee (1956), C.H. Andrewes (1960).

Частота возникновения опухолей находится в определенной зависимости от времени года: максимальная поражаемость бластомами почек отмечена в весенний период (Zamberland J., Vatter A.E., 1961; Marlow P.B., Mizell S., 1972; Collard W. et al., 1973).

ся почти исключительно к раннему раку. В этой связи проблема латеральной малигнизации представляет собой, по существу, иначе сформулированную проблему мультицентричности опухолевых зачатков. На материале опухолей человека возможность формирования бластомы за счет окружающих тканей подозревается на основании гистологических исследований ранних карцином, например, обнаружения очагов морфологически атипичной пролиферации ямочного эпителия при раке желудка (Рыков В.А., Каньшина Н.Ф., 1982). Такие явления могут быть хорошо выраженными в некоторых опухолях, например, в раках печени или вообще отсутствовать, как в случаях светлоклеточных почечных карцином (Рыков В.А., 1984). Морфология экспериментальных карцином лабораторных млекопитающих в некоторых случаях также заставляет подозревать наличие очагов латеральной малигнизации (Шабад Л.М., 1979). К сожалению, до настоящего времени в литературе не имеется детальных морфологических исследований индуцированных бластом у низших позвоночных и беспозвоночных животных, посвященных данному вопросу, хотя сведения о мультицентричности опухолей у этих организмов говорят об аналогичном протекании ранних стадий бластомогенеза на разных филогенетических уровнях. Возражения против указанных морфологических аргументов сводятся к утверждению о невозможности судить о биологическом состоянии пролиферирующих клеток только на основании изучения их морфологии и топографии распределения в ткани. Хорошо известно, что как клинический, так и экспериментальный гистологический материал не всегда дает возможность с полной уверенностью решить, являются ли данные атипические разрастания эпителия очагами малигнизации или неопухоловой воспалительной гиперплазии. Однако, упомянутые выше сведения о гетерогенности некоторых опухолей по отношению к рентгено- и химиотерапии, биохимическим и цитогенетическим маркерам подтверждают гистологические данные. С другой стороны, подобные же исследования подтверждают моноклональное происхождение большинства новообразований. Следовательно, аппозиционный рост является факультативным явлением, наблюдающимся в некоторых случаях на ранних стадиях бластомогенеза. Несомненно, что увеличение числа опухолевых клеток за счет малигнизации окружающих тканей незначительно и происходит оно под действием тех же факторов, что и образование зачатка первичной опухоли. Это явление может иметь большое значение для процесса клоновой эволюции бластомы в смысле увеличения числа клонов, дающих начало опу-

холевой популяции и, соответственно, амплитуды ее изменчивости. Выдвигавшееся старыми авторами предположение о возможности значительного увеличения числа бластоматозных элементов за счет аппозиционного роста под влиянием оформившегося узла бластомы (Щелкунов С.И., 1971) до сих пор не нашло фактического подтверждения и в настоящее время отвергнуто практически всеми исследователями. Еще менее вероятной является малигнизация одной ткани под действием другой, которая предполагалась в случаях первично-множественных новообразований (в понимании Т. Бильрот). Более того, в литературе имеются некоторые данные, полученные, правда, на перевиваемых опухолях, которые свидетельствуют о наличии антагонизма между опухолями разного происхождения (Худолей В.В., 1993). Однако, сам факт того, что долгое время эти два аспекта проблемы (возможность включения малигнизированных клеток предраковой ткани в формирующийся опухолевый узел, и малигнизация нормальной ткани под действием готовой опухоли) рассматривались совместно, привел к полному отрицанию возможности латеральной малигнизации (которая представляет собой, по существу, проявление мультицентричности опухолевых зачатков предраковой ткани). Таким образом, если рассматривать проблему латеральной малигнизации как одну из модификаций вопроса о мультицентричности опухолевых зачатков, то в связи со всем сказанным выше на него необходимо дать положительный ответ. Если же говорить о малигнизации клеток нормальной ткани в связи с влиянием на нее сформировавшейся бластомы, то ответ будет отрицательным.

Вопрос о развитии рецидивов опухолей из очагов малигнизации в предраковой ткани, оставшихся после удаления основного опухолевого узла (пятое положение теории опухолевого поля), чисто клинический и прикладной, решается в зависимости от взгляда на проблему аппозиционного роста и все, что было сказано по поводу последнего, в полной мере относится и к этой проблеме. Нужно заметить, что в связи с разной выраженностью предраковых процессов в окружающей ткани (которые могут захватывать ее тотально, как это имеет место при пигментной ксеродерме), они могут различно влиять на тактику лечения и прогноз некоторых новообразований, таких как карцинома гортани [см. обзоры В.А. Рыкова (1981, 1984)].

Последнее положение теории R.A. Willis постулирует отсутствие опухолевого поля в метастазах. Прежде чем обсуждать это утверждение, необходимо с общепризнанных позиций выяснить,

чем для обнаружения вирусных частиц, в связи с указанными выше особенностями температурных условий репликации вирусной ДНК, необходим адекватный температурный режим (содержание животных 73 дня при температуре 4°C) (McKinnell K.S., Cunningham W.P., 1982). Обнаружен вирус и в нормальных тканях (Granoff A. et al., 1966). С помощью флуоресцентной микроскопии возбудитель был верифицирован в клетках почечных аденокарцином (Paul S.M. et al., 1972), а с помощью электронно-микроскопических исследований – как в ткани опухоли (Carlson D.L. et al., 1994), так и в моче больных лягушек (Granoff A., Darlington R.W., 1969). Хорошие результаты, как уже было сказано выше, давало использование для выявления вируса полимеразной цепной реакции, причем как в новообразованиях, так и в нормальных тканях (Carlson D.L. et al., 1994, 1995). Индукция опухолей наблюдалась в опытах с введением здоровым животным асцита, полученного из пораженных новообразованием лягушек (Naegele R.L., Granoff A., 1972), что доказывает наличие в нем инфекционного агента. Удавались очистка вируса с помощью зонального центрифугирования фильтрата материала, полученного из первичной опухоли почек, и индукция им новообразований у леопардовых лягушек (Mizell S. et al., 1969; Toplin I. et al., 1971).

В больших количествах возбудитель присутствовал в цитоплазме клеток (Lunger P.D., Came P.E., 1966). Этим объясняется факт успешной индукции неоплазмы Lucke у эмбрионов и головастики *R. pipiens* разного возраста введением очищенных ультрацентрифугированием компонентов цитоплазмы (митохондриальных и микросомальных фракций) первичной почечной бластомы (Tweedell K.S., 1967).

Достаточно полно охарактеризована данная опухоль и в эпидемиологическом отношении. Впервые бластомы этого типа были обнаружены у лягушек, обитавших в загрязненных водах штата Вермонт (США) (Lucke B., 1934). Позднее было установлено, что эта опухоль встречается в целом ряде других районов Северной Америки – штатах Миннесоте, Индиане, Миссисипи, Висконсине, Северной Дакоте (Lucke B., 1953г.; McKinnell R.G., Zambarnard J., 1968; McKinnell R.G., Duplaptier D.P., 1970), а также в Новой Англии и Канаде (Lucke B., 1952). Частоты новообразований у лягушек, пойманных в природе, довольно разнообразны. Так, по данным В. Lucke (1952), исследовавшего в своей лаборатории 1429 больных животных, неоплазма встречается у 6,7% *R. pipiens*, обитавших в Вермонте. Данные этого же автора, основанные на ре-

вождаются структурными преобразованиями капсида вирусных частиц, появлением его дефектов (Purifoy D. et al., 1973). В менее электронно-плотной центральной зоне вириона расположено темное образование размером 50 нм («нуклеоид»), в составе которого обнаружено присутствие ДНК. D.W. Fawcett (1956) предполагал, что формирование вирусной частицы начинается в ядре клетки; далее она попадает в цитоплазму и через микроворсинки выходит в межклеточное пространство. Данные W.R. Duryee (1956) об образовании вирионов в ядрышках клеток, полученные на основании изучения развития вируса в тканевых культурах, не нашли дальнейшего подтверждения (см. обзор Финкельштейна Е.А., 1964). С помощью метода иммунофлуоресценции с фиксацией ацетоновыми смесями в ядре и цитоплазме опухолевых клеток был выявлен вирус-ассоциированный антиген, причем специфическое свечение обнаруживалось лишь в клетках, где контрольным электронно-микроскопическим исследованием были выявлены вирусные частицы (Naegele R.F., Granoff A., 1977).

В литературе имеются некоторые данные относительно биохимии вируса карцином леопардовых лягушек – исследования ферментного состава (Zamdernard J., Vatter A.E., 1966), связи между интенсивностью синтеза клетками макромолекул и продукцией вируса (Kucera L.S., Granoff A., 1968; Jacob J., 1968), изучение структуры генома в сравнении с вирусом Эпштейна-Барр (Wagner E.K. et al., 1970). Кроме того, удалось идентифицировать ряд вирусоспецифических белков (Duryee W.R., 1959; Duryee W.R. et al., 1960; Maes R., Granoff A., 1967; Malamud D., Tinhev J., 1969; McKinnell R.G. et al., 1972; Tweedell K.S., 1972; Carlson P.L. et al., 1994). Изучение синтеза нуклеиновых кислот вируса в почечных клетках позволило установить влияние на репликацию вирусной ДНК и транскрипцию РНК как *in vivo*, так и *in vitro* не только температурных, но и вообще сезонных условий (McKinnell R.G., McKinnell B.K., 1968; Stackpole C.W., 1969; Cravell M., Granoff A., 1970; Naegele R.F., Granoff A., 1971; Skinner M.S., Mizell S., 1971; Scinner M.S., Mizell S., 1972; Collard W. et al., 1973; Kucera L.S., Simonson J., 1974; Naegele R.F. et al., 1974; Carlson P.L. et al., 1994; Carlson P.L. et al., 1995;).

В ходе исследований вирус был неоднократно выделен из первичной опухоли, растущей как *in vivo* (Clark H.F. et al., 1968; Came P.E., Lunger P.D., 1966; Granoff A. et al., 1966; Granoff A. et al., 1965), так и *in vitro* (Wong W.Y., Tweedell K.S., 1974), а также обнаружен в метастазах в печень, жировые тела и мочевой пузырь, при-

что следует понимать под термином «опухолевое поле». Это важно сделать по двум причинам. Во-первых, для предотвращения той путаницы и произвола, которые характерны для употребления этого понятия, а во-вторых – для формирования адекватного взгляда на развитие опухоли, поскольку введение этого понятия служит отправной точкой для системного подхода к анализу процесса канцерогенеза (Рыков В.А., 1984).

Если придерживаться того понимания «опухолевого поля», какое аналогично по содержанию «опухолевой почве» Н.Н. Петрова, а следствием его присутствия – превращение нормальных клеток в опухолевые, то можно говорить об отсутствии действия поля опухоли в метастатических узлах. Однако в настоящее время это понятие несколько расширилось. Единственное его определение, очень формальное и страдающее неконкретностью, как было указано выше, дал В.А. Рыков (1981). Если попытаться сформулировать его несколько четче, то можно сказать, что опухолевое поле – система факторов онкогенеза и антионкогенеза, а также субстрат, к которому приложено действие данных факторов во всем ее патогенетическом развитии, причем состояние этой системы определяет направление, характер и последовательность потока изменений, приводящих к развитию бластомы. Именно такое понимание опухолевого поля как целостной системы, в рамках которой протекает канцерогенез, позволяет связать теорию R.A. Willis с концепцией опухолевой прогрессии L. Foulds. Исходя из этого понятия теории опухолевого поля, в любом случае, где наблюдается направленное стадийное развитие опухоли, можно говорить о действии поля опухоли. Как известно, в метастатических узлах продолжают процессы опухолевой эволюции, проявляющейся в виде дальнейшей прогрессии опухоли, гистологической дифференцировки или усиления анаплазии, формирования стромы и органоидных метастазов, спонтанной регрессии и т.д. Протекание всех этих явлений характеризует метастатическую опухоль как целое, т.е. как систему, а сам процесс формирования метастазов представляет собой упорядоченный (конечно, в той мере, в которой можно говорить об упорядоченности в новообразованиях) поток изменений. Следовательно, развитие узлов бластомы при метастазировании (а генерализация опухоли – обязательный этап опухолевой прогрессии) происходит согласно принципам теории опухолевого поля. Заключение самого R.A. Willis (1967) об отсутствии поля опухоли в метастазах сделано на основании того, что в метастатических узлах никогда не наблюдается картин аппозиционного роста и малигнизации окру-

жающих нормальных тканей. Аппозиционный рост и латеральная малигнизация, как было показано выше, не являются единственным проявлением действия опухолевого поля. Мультицентричность и поликлональное происхождение опухоли свидетельствуют лишь об одной стороне протекающего процесса бластомогенеза – о действии канцерогенного фактора не только в пределах отдельных клеток, но и на всю систему, которую представляет собой ткань. Совершенно естественно, что вдали от места приложения бластомогенного агента малигнизация клеток нормальных тканей происходить не будет. Достаточным основанием для заключения об отсутствии действия поля опухоли может быть лишь остановка процессов прогрессии, стабилизация канцерогенеза на определенной стадии, а такие явления вовсе не характерны для перевивных и метастатических опухолей. Следовательно, шестое положение теории опухолевого поля R.A. Willis следует признать недостаточно обоснованным – морфогенез метастазов опухоли протекает не хаотично, а системно, согласно второму и четвертому положению, по закономерностям, описываемым концепцией опухолевой прогрессии.

Иногда в литературе высказываются идеи, заимствованные главным образом из эмбриологических работ (Гурвич А.Г., 1944; Белоусов Л.В., 1980; Suss R., 1970; Кнорре А.Г., 1970) о возможности построения векторного поля опухоли, так как развитие опухоли, подобно эмбриональному морфогенезу, характеризуется направленным движением (Suss R., 1970). На настоящем этапе развития онкологии построение таких полей следует признать неосуществимым в виду того, что для этой цели еще необходимо проделать большую работу по изучению факторов, определяющих направление развития новообразований и исход этих патологических процессов.

Уподобление опухолевой прогрессии эмбриональному морфогенезу ставит вопрос об источниках морфогенетического поля в опухоли. По мнению А.Г. Гурвича (1948), рассматривавшего бластоматозный рост в свете созданного им учения о митогенетических лучах, источником поля (митогенетических лучей) в опухоли является ее «меристемная зона». Однако никаких отчетливых данных по вопросу о превалирующем влиянии митогенетического излучения на развитие опухолевого роста до настоящего времени не имеется, а исходя из рассмотренных выше данных, следует, что опухолевое поле представляет собой результат взаимодействия между формирующейся опухолью и организмом, не сводимый к действию митогенетических лучей. Именно это взаимодействие и яв-

ных гена), показало, что структура 12 из них, образующих 2 блока, более сближает этот вирус с герпес-вирусами рыб, нежели млекопитающих и птиц (Davison A.J. et al., 1999). Другие 12 генов являлись уникальной принадлежностью вируса карциномы почек леопардовых лягушек, отсутствующие у любых других герпетических вирусов. Среди них имеется ген, кодирующий фермент ДНК-метилтрансферазу, которая может изменять активность генов, производя их дерепрессию или репрессию посредством транспорта метильных групп (Davison A.J. et al., 1999). Разработана методика выявления вируса в инфицированных тканях с использованием полимеразной цепной реакции, направленной на обнаружение 1,2-кв-фрагмента ДНК вирусного генома (Carlson D.L. et al., 1995). Как утверждают исследователи, эта методика по своей эффективности значительно превосходит электронную микроскопию, поскольку последняя не позволяет выявить вирусные частицы в ткани карциномы, растущей при 22°C. Это обусловлено тем, что размножение (репликация ДНК) вируса возможно лишь в условиях низких температур. Данная методика была использована для исследования судьбы вирусного генома в эмбрионах, полученных путем трансплантации ядер опухолевых клеток в энуклеированные ооциты. На основании отрицательных результатов исследований на наличие 1,2-кв-фрагментов авторы пришли к выводу, что наблюдавшаяся в этих экспериментах остановка эмбрионального развития обусловлена не присутствием вирусоспецифических последовательностей ДНК, а ограниченностью потенциалов генома этих клеток. Работам в этом направлении посвящен исчерпывающий обзор D.L. Carlson et al. (1994).

Вирус аденокарциномы почек леопардовых лягушек хорошо культивируется *in vitro* (Rafferty K.A., 1965), причем для его репликации в этих условиях, как и *in vitro*, необходимы низкие температуры (Skinner M.S., Mizell S., 1972). Совместное инфицирование вирусом аденокарциномы Lucke и вирусом осповакцины клеток штамма KB приводило к торможению синтеза ДНК в клетке (Aubertin A.M., 1970). Электронно-микроскопические исследования ультратонких срезов ткани опухоли (Fawcett D.W., 1956; Wilson G.B. et al., 1964; Lunger P.D. et al., 1965; Darlington R.W. et al., 1966; Stackpole C.W., Mizell S., 1968 и др.) позволили выявить вирусные частицы и подробно изучить их морфологию. Они имеют сферическую форму, диаметр от 95 до 110 нм и электронно-плотный трехслойный капсид. Было отмечено, что мутации по признаку чувствительности вируса к изменениям температурных условий сопро-

возрастает при инъекции инфицированного материала непосредственно в ткань почки. С поправками к этой гипотезе выступили сначала S.M. Rose, F.S. Rose (1952), а затем M.E. Roberts (1963). Первые авторы пересаживали опухоли в конечности тритонов и наблюдали в результате этого развитие доброкачественных хондром. Трансплантация хондром тритонов в переднюю камеру глаза тритонов привела к развитию различных новообразований и гистологическим изменениям костной ткани. На основании подобных экспериментов авторы пришли к двум основным выводам: во-первых, возбудитель этой болезни – ни что иное, как «модифицированные частицы почечного эпителия самих лягушек»; во-вторых, что этот фактор не обладает видовой специфичностью. Эти взгляды приводятся без критики в старых работах Н.Н. Петрова (1961), Е.А. Финкельштейна (1964), однако с точки зрения современного учения о природе онкогенных вирусов мысль об эндогенном происхождении агента, вызывающего неоплазму Lucke, звучит абсурдно. Данные о возможности пассирования вирусов на тритонах в дальнейшем были подтверждены H.F. Clark et al. (1968). В работе M.E. Roberts (1963) с перевивкой бесклеточного фильтрата опухолевой ткани образование опухоли наблюдалось не чаще, чем в контроле. По отношению к этому сообщению справедливо замечание В.В. Худолея (1976) о том, что высокие частоты бластом почек у контрольных животных, наблюдавшихся в исследованиях M.E. Roberts (20-21%), свидетельствуют о спонтанном заражении этих лягушек вирусом почечной карциномы. В связи с приведенными критическими замечаниями возражения S.M. Rose, F.S. Rose, а также M.E. Roberts против вирусной природы опухолей Lucke, подтвержденной дальнейшими многочисленными исследованиями этого новообразования (Tweedell K.S., 1967; Гранов А., 1972; Granoff A., 1973), следует признать необоснованными.

В настоящее время твердо установлено, что возбудитель карциномы почек леопардовых лягушек представляет собой ДНК-содержащий вирус герпес-типа, относящийся, как и вирус Эпштейна-Барр, к группе онкогенных герпес-вирусов (Wagner E.K. et al., 1980). Накопленный очень обширный материал о биологии этого возбудителя суммирован в ряде обзорных работ (Tweedell K.S., 1967; Гранов А., 1972; Granoff A., 1973; Granoff A., Naegele R.F., 1979; Mizell S., 1978 и др.).

Вирус опухоли Lucke довольно хорошо исследован с молекулярно-генетической точки зрения. Изучение 24 генов, входящих в состав генома этого вируса штамма Rah-1 (21 полный и 3 частич-

ляется источником поля, которое представляет собой в значительной мере идеальную конструкцию (Рыков В.А., 1981). Наивно искать другие источники опухолевого поля в виде каких-либо образований в бластеме или предрактовой ткани.

## § 6. Резюме

Проведенный пересмотр положений теории опухолевого поля R.A. Willis и L. Foulds с общеприемлемых позиций позволяет вывести следующие общие принципы развития новообразований:

1. Опухоль развивается из опухолевого поля, занимающего определенное пространство ткани или органа, в котором разворачиваются процессы онкогенеза. Многочисленные первично-малигнизированные опухолевые клетки подвергаются процессам клоновой эволюции, в результате которой начало опухоли дают одна или немногие, обладающие наиболее агрессивными свойствами и являющиеся наиболее приспособленными к действию разнообразных антионкогенных механизмов (например, клетки с заблокированной системой апоптоза). Явление мультицентричности опухолевых зачатков имеет широкое распространение в живой природе, встречаясь у всех изученных в онкологическом отношении групп позвоночных и беспозвоночных животных. Большая частота его у беспозвоночных животных свидетельствует, вероятно, о меньшей напряженности процессов клоновой эволюции опухолей у этих организмов.
2. Неопластическая трансформация совершается не одновременно, а стадийно. Прогрессивное развитие бластом подчиняется закономерностям опухолевой прогрессии. Проведенный филогенетический анализ показывает необходимость учета возможности спонтанной регрессии опухоли не как казуистической редкости, а как общеприемлемого закономерного процесса. Направление развития неопластического роста определяется системой факторов канцерогенеза и антиканцерогенеза, влияющих на поведение опухоли как единого целого и формирующих опухолевое поле. Филогенетические преобразования опухолевой прогрессии происходят путем все большего обособления и надставки стадий он-

когенеза с ходом прогрессивной эволюции живых организмов. Сложность процесса опухолевой прогрессии отражает степень дифференцировки данного организма и развития его антионкогенных систем. Это обусловлено тем, что прогрессия – результат взаимодействия формирующейся опухоли и организма (Головин Д.И., 1975).

3. Явление аппозиционного роста как процесса превращения окружающих нормальных клеток в опухолевые под действием узла бластомы не находит подтверждения в фактическом материале сравнительной онкологии. Вместе с тем сам факт латеральной малигнизации, рассматриваемой как разорванная во времени мультицентричность опухолевых зачатков, вполне реален, особенно на ранних этапах канцерогенеза. Увеличение числа опухолевых клеток за счет этого процесса незначительно, однако оно может иметь большое значение в смысле расширения границ изменчивости, что важно для клоновой эволюции, происходящей при развитии опухоли.
4. Становление любого новообразования характеризуется многообразием путей как прогрессивного, так и регрессивного развития, однако завершающихся лишь двумя возможными вариантами финала: крайней дедифференцировкой в случае прогрессивного (B. Fischer-Wasels, 1927) или исчезновением в случае регрессивного развития.
5. В свете всего сказанного относительно мультицентричности опухолевых зачатков, аппозиционного роста, опухолевой прогрессии представляется вполне возможным развитие рецидива из участка ткани вне связи с удаленными узлами по тем же закономерностям, что и первичная бластома.
6. Развитие метастазов опухоли, рецидивов и перевивных новообразований происходит под влиянием опухолевого поля. Отсутствие картин аппозиционного роста вокруг метастатического очага не может свидетельствовать против распространения на них принципов теории опухолевого поля. Поскольку важнейшим следствием действия опухолевого поля является развитие бластомы как единого целого, а метастазы претерпевают именно такое развитие как в прогрессивном, так и в обратном

гезии нормальных и малигнизированных клеток почек на поверхности монослойного пласта почечного эпителия, растущего на коллагеновой подложке в зависимости от температуры культивирования. Наиболее интенсивно это явление происходило при 20°C, несколько хуже – при 17°C и лишь очень слабо – при 8°C (Tweedell K.S., 1990). По-видимому, справедливым является утверждение о том, что в осуществлении данного феномена играют роль все обнаруженные факторы (Mc Kinnell R.G., Tarin D., 1984).

Исследования L.A. Pollins-Smith, N. Cohen (1982, 1984) показали отсутствие зависимости частот возникающих у лягушек опухолей почек от стадии метаморфоза, а также от действия тироксина. Результаты, полученные в опытах с тимэктомированными животными, выяснили, что Т-лимфоциты не могут существенно препятствовать развитию аденокарцином почек леопардовых лягушек (Pollins-Smith L.A., Cohen N., 1982).

### Этиология и эпидемиология

Необходимо сказать, что этиологический аспект будет затронут нами лишь вскользь, поскольку данный материал, хотя и представляет большое значение для понимания вирусного канцерогенеза, к рассматриваемой в этой книге теме имеет косвенное отношение. Исключение же его неправомерно не столько в силу традиции, сколько по той причине, что такой шаг нарушил бы полноту изложения.

Первые версия о вирусной этиологии аденокарциномы Lucke была высказана их первооткрывателем еще в ранних работах (1934, 1938, 1952), а затем подтверждена в его совместной работе с H.G. Schlumberger в 1949 г. Опытами этих авторов было установлено, что перевивка опухоли может быть произведена не только живыми клетками, но и фрагментами бластомы, высушенными или хранимыми в глицерине, причем новообразование развивалось исключительно в почках вне зависимости от места инокуляции материала. На основании этих данных, а также принимая во внимание наличие в ядрах опухолевых клеток специфических включений, авторы пришли к выводу, что аденокарцинома почек леопардовых лягушек вызывается ранее неизвестным органоспецифическим вирусом. Опыты с индукцией карцином почек бесклеточными фильтрами, произведенные W.R. Duryee (1956), подтвердили предположение В. Lucke и H.G. Schlumberger о вирусной природе этого новообразования. При этом автор отмечал, что частота опухолей

карциномы возобновляется с повышением температуры (Schlumberger H.G., 1948; Lucke B., Schlumberger H.G., 1949). В работе S.F. Juacaba et al. (1987) было показано, что частота метастазирования в печень и другие органы у животных, содержащихся при температуре 28°C, составляет 75%, тогда как у животных, содержащихся при 4°C, всего лишь 6%. Было выполнено несколько работ с целью выяснения причин этого феномена. Установлено, что интенсивность метастазирования не находится в прямой зависимости от интенсивности сосудистой диссеминации опухолевых клеток (Juacaba S.F. et al., 1987). Удалось выявить зависимость между выработкой коллагеназы – фермента, необходимого для высвобождения клетки от межклеточного вещества – и частотой образования метастазов в разных органах (легких, почках, брюшине, мышцах и т.д.) при различных температурных режимах (Ogilvie D.J. et al., 1984; Tarin D. et al., 1984; McKinnell R.G., Tarin D., 1984). *In vitro* также была установлена корреляция между температурой и выработкой коллагеназы и, как следствие, – между степенью диссоциации пласта нормальных и опухолевых клеток почки. В этих опытах отмечена значительно большая выраженность указанных явлений при температуре 30°C, чем 7°C (Seppanen E.D. et al., 1984). Именно выраженностью диссоциации клеток при разнообразных температурных режимах большинство авторов склонны объяснять указанные различия в частотах метастазирования. Однако, помимо коллагеназы, в этом процессе участвуют и другие факторы. В исследованиях, проведенных на культуральном штамме клеток карциномы почек леопардовой лягушки PNKT-4B, показана зависимость синтеза целого ряда металлопротеиназ (стромелилазы, коллагеназы, желатиназы А и В), а также продукции некоторых цитокинов (интерлейкин-1-подобный фактор, бета-фактор роста) от температурных условий. Синтез указанных факторов зависел от агрессивных свойств субкультур – способности к инвазивному росту и метастазированию при перевивке на животных (Strissel K.J. et al., 1997). Имеются данные о более выраженных дезорганизационных изменениях фибриллярного аппарата опухолевых клеток при культивировании их при 7°C, что также может играть определенную роль в процессе метастазирования (Seppanen E.D. et al., 1984). Это предположение подтверждается опытами с подсадкой кусочков нормальной почки *in vitro*, в которых интенсивность инфильтративного роста опухолевой ткани удавалось регулировать добавлением ингибитора образования микротрубочек – нокодазола (McKinnell R.G. et al., 1984; McKinnell R.G. et al., 1988). Кроме того, обнаружено изменение ад-

направлении, то взгляд на системный характер этих процессов адекватен и в этих случаях.

Проведенный анализ теории опухолевого поля и прогрессии опухолей позволил уточнить и изменить некоторые положения этих концепций, что свидетельствует о перспективности применения филогенетического и общебиологического подходов к теоретическим проблемам патогенеза опухолей. В этом виде положения R.A. Willis и L. Foulds вполне адекватно описывают процесс онкогенеза у организмов, находящихся на различных уровнях эволюционного развития.

## Глава 8 НЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ РОСТ У АМФИБИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Теории приходят и уходят. Лягушка остается.  
Ростан Ж. (1960)*

### § 1. Введение

С точки зрения систематики класс земноводных (Amphibia), входящий в подтип позвоночных, включает в себя три подкласса: дугопозвонковые (Apsidospondyli), куда входят современные бесхвостые (Anura); трубчатопозвонковые (Lepospondili), содержащий отряды хвостатых (Urodella, Caudata) и безногих (Apoda), а также подкласс вымерших амфибий – батрахозавров. Все эти отряды являются очень древними. Время их оформления относят к юрскому периоду. Разнообразие их относительно невелико – около 170 видов безногих, 350 хвостатых и 3500 бесхвостых. Несмотря на это, земноводные широко распространены на земном шаре и при своей обычно невысокой численности в биоценозах обладают широкими экологическими связями, поскольку населяют как наземную, так и водную среду обитания. С эволюционной точки зрения, это филогенетически очень древняя группа животных, известная с позднего девона и произошедшая от кистеперых рыб, быть может, полифилитически. Особый интерес представляют земноводные для эволюционной биологии в широком смысле этого слова, ибо их появление в филогенезе отражает один из важнейших этапов развития жизни на Земле – выход позвоночных на сушу, сопровождавшийся резким расширением спектра экологических связей, а также приобретением многочисленных морфологических и физиологических адаптаций этой группой животных.

Именно в силу этих обстоятельств представители класса амфибий пользуются большим вниманием со стороны эволюционной онкологии. Целый ряд вопросов, таких как, например, влияние экологических факторов на онкогенетические процессы, невозможно разрешить без исследования опухолевого роста у земноводных, а в изучении взаимоотношений между образованием опухоли и другими морфогенетическими явлениями, в особенности с регенерацией еще с 20-х годов XX в. эти животные служат классической моделью. Некоторые авторы [например, В.В. Худолей (1993, 1992)] возлагают большие надежды на сравнительно-онкологические ис-

вестность из них получил штамм PNKT-4B, хорошо и всесторонне изученный, в том числе и с генетической стороны (см. ниже).

В литературе имеется целый ряд работ по трансплантации ядер в энуклеированные ооциты с использованием в качестве ядерных доноров клеток карциномы Lucke (King T.J., De Berardino M.A., 1965; Mc Kinnel R.G., 1979; Di Berardino M.A. et al., 1983; Anver M.R., 1992; McKinnell R.G., 1994; McKinnell R.G., Carlson D.L., 1997). На основании этих данных видно, что геном опухолевых клеток плюрипотентен, что подтверждает результаты известных исследований В. Minz (1981), выполненных на мышинных тератокарциномах. P. Rosen (1981) утверждает, что эти явления реверсии неопластических свойств обусловлены действием содержащегося в цитоплазме ооцитов протеина, регулирующего смену S и M периодов клеточного цикла.

С аденокарциномой почек леопардовых лягушек были выполнены исследования, посвященные биохимическим изменениям, происходящим в процессе злокачественного перерождения (King T.J., 1965), и в особенности нуклеиновых кислот в клетках сформировавшейся бластомы (Zavanella T. et al., 1968a, б). Изучение строения ядерной и рибосомной РНК (Tweedell K.S., Malin J.H., 1984) показало уменьшение содержания гуанина и в особенности аденина. Напротив, содержание урацила и цитозина было резко повышено. Однако, в целом количество цитозин-гуаниновых пар соответствовало имеющемуся в нормальных клетках почечному эпителию. Исследование лизоцима показало присутствие в ткани опухоли 5 из 8 его изоформ, имеющих в нормальных клетках канальцев почек. Специфичных для карциномы Lucke изоформ лизоцима обнаружено не было (Nace G.W. et al., 1965; Nace G.W., Ostrovsky D.S., 1977). В связи с этим некоторые авторы предполагают участие этого фермента в патогенезе данной опухоли (Nace G.W., Ostrovsky D.S., 1977).

На материале этой опухоли были проведены и некоторые исследования, касающиеся вопроса о взаимоотношениях между регенерацией и опухолевым ростом. Эти данные приведены в главе 4.

Довольно много внимания было уделено влиянию различных факторов на развитие карцином почек леопардовых лягушек, в первую очередь температурного режима. Этот интерес связан с фактом снижения темпов роста и вероятности приживания гомотрансплантатов опухоли в передней камере глаза при температуре 7°C и полного прекращения роста новообразования при 4°C. Рост

кими микрогребешками. Окраска была значительно слабее или совсем отсутствовала на микроресничках нормальных клеток почечного эпителия. Эти данные подтверждают наличие изменений поверхностных структур неопластических клеточных элементов, выявленных с помощью электронной микроскопии. Слабый гидролиз или обработка нейрамидазой устраняли окрашивание. Изучение с помощью флуоресцентного микроскопа опухолевых клеток, обработанных изотиоцианатом, связанным с лектином зародышей пшеницы, выявило флуоресценцию микроворсинок опухолевых клеток и лишь в ограниченной степени – элементов нормального эпителия. Флуоресцентный эффект не исчезал полностью после воздействия нейрамидазы или гидролиза. На основании этих данных автор заключил, что в составе гликоконъюгатов поверхностных структур клеток опухоли почек леопардовых лягушек присутствуют сиаловые кислоты.

Изучен также фибриллярный аппарат клеток карциномы Lucke (McKinnell R.G. et al., 1984; Zambarnard J., Vatter A.E., 1966). Общим результатом этих работ было обнаружение дезорганизации фибриллярных структур и компонентов цитоскелета.

Исследование митотического режима, произведенное P.V. Marlow, S. Mizells (1976) в новообразованиях у животных, содержащихся в условиях 12-часовой светлой и 12-часовой темной фазы, показало почти полную идентичность режимов кариокинеза клеток опухоли и нормальных проксимальных канальцев почек ( $P < 0,05$ ): уменьшение числа митозов в течение светлой и увеличение в течение темной фазы.

Существенное значение для изучения биологии аденокарциномы Lucke имела разработка методики перевивки (Briggs R.W., 1942) и создание клеточных линий этой опухоли, трансплантируемых в виде асцитного варианта в полости тела (Kucera L.S. et al., 1977) и в виде солидных фрагментов в передней камере глаза (Lucke B., Schlumberger H.G., 1949). Так, например, на модели интраокулярной аллогенной трансплантации было изучено влияние глюкокортикоидов на рост данной неоплазмы (Rollins L.A., McKinnell R.G., 1980).

Еще большее значение имело получение культур опухолевого эпителия *in vitro*, впервые осуществленное В. Lucke в 1939 г. Впоследствии появились многочисленные публикации, сообщавшие о получении культуральных линий карцином почек леопардовых лягушек (Morek D.M., 1973; Zambarnard J., 1973; Kucera L.S., Simonson J., 1974; Harrison F.W. et al., 1975 и др.). Наибольшую из-

следования амфибий в выяснении таких важных, имеющих непосредственный теоретический и практический интерес проблем биологии опухолей, как вирусный канцерогенез, этиология новообразований, спонтанная регрессия бластом и др. Нужно подчеркнуть прикладную значимость этих исследований, которая со временем становится все более очевидной. В настоящее время амфибии изучаются в связи с возможностью использования их для целей индикации канцерогенных соединений во внешней среде, а также для экспресс-диагностики канцерогенного эффекта у разнообразных химических соединений (например, newt-тест). Имеются, правда, недостаточно обоснованные попытки терапии опухолей разнообразными препаратами, полученными из тканей этих животных. Интересным объектом для исследования канцерогенеза и антиканцерогенеза оказались египетские жабы (*Bufo regularis*), хотя полученные на этой модели данные еще требуют подтверждения.

Таким образом, к настоящему времени важность изучения опухолевого роста у амфибий очевидна и не вызывает сомнений.

Попытки обобщить и теоретически осмыслить постепенно накапливающийся большой фактический материал о спонтанных и индуцированных новообразованиях у земноводных были неоднократно предприняты в ряде прекрасных сводок отечественных и зарубежных авторов (Финкельштейн Е.А., 1944, 1964; Худолей В.В., 1976; Плисс Г.Б., Худолей В.В., 1979; Schlumberger H.G., Lucke B., 1948; Balls M., 1962; Balls M., Ruben L.N., 1964; Hadji-Azimi I., Fischberg M., 1972; Van der Steen A.B. et al., 1972; Bryant S.V., 1973; Balls M., Clothier R.H., 1974; Outzen H.C., Custer R.P., 1976; Tsonis P.A., Del Rio-Tsonis K., 1988; Anver M.R., 1992 и др.). Эти обзорные работы являются исчерпывающими для своего времени, однако в настоящий момент в связи с успешным развитием современной сравнительной онкологии и приложением к исследованию новообразований у амфибий новых методов исследования, в особенности молекулярно-генетических (ПЦР-диагностика, клонирование ядерных трансплантатов, использование космид и т.д.), получен большой фактический материал, который не только нуждается в обобщении, но и заставляет пересмотреть выводы более ранних работ. Именно упорядоченное изложение и критический анализ накопленных сведений в эволюционно-онкологическом аспекте и составляет цель этого очерка.

## § 2. Спонтанные опухоли

### А. Хвостатые амфибии

Среди новообразований у хвостатых амфибий следует в первую очередь отметить опухоли кожи у тритонов (Худолей В.В., 1976; Clothier R.H., Balls M., 1973). В числе этих неоплазм, описанных у *Tr.alpestris*, *Tr.pyrrhigaster*, *Tr.viridenscens*, встречаются как доброкачественные папилломы, так и явно малигнизированные эпителиомы, с инвазивным ростом в подлежащую ткань и интенсивной клеточной пролиферацией. Этиология этих новообразований различна; часть из них имеет несомненное вирусное происхождение (см. §3). Нужно упомянуть о казуистическом описании папилломы кожи у *Hyporhina lihenatus*, животного, которое принадлежит к малочисленному семейству углозубов (Asashima M., Meyer-Rochow V.B., 1988). Известны новообразования из придатков кожи – карциномы кожных желез у *Tr.cristatus* (Murray J., 1908), а также множественные хондромы кожи у *Tr. Taeniatus* (Broz O., 1974). Большой интерес представляют фибромы кожи у последнего вида, описанные и тщательно изученные в работах A. Stolk (1959). Эти опухоли хорошо трансплантируются; рост их можно подавить введением колхицина. По-видимому, в возникновении фибром у тритонов определенную роль играет генетическая конституция особи, поскольку предрасположенность к этой опухоли наследуется по рецессивному типу, возможно, полигенно (Stolk A., 1959). Имеются данные, что развитию этого новообразования предшествует увеличение числа узелков ангиоэпидермальной сети, возникающей в онтогенезе из аргиروفильной цитоплазмы базальных клеток.

Подкожная фиброма конечности (Brillant V.L., Pettit A., 1902) и фибропапиллома перепонки ноги (Schwartz E., 1923) описана у представителя семейства амфиумовых *M. Japonicus*. На коже с латеральной стороны тела взрослой особи *Diemictylus viridenscens* найдена мезенхимомы, причем клетки ее обладали способностью к спонтанной дифференцировке в разнообразные тканевые элементы, в том числе и в миоциты (Burns E.R., White J.A., 1971). Относительно неплохо изучены меланомы кожи у *Tr.cristatus*. Случай такой опухоли опубликован N.P. Zilakos, P.A.Tsonis (1991). Описанная этими авторами опухоль инфильтрировала подкожную соединительную ткань и располагалась над верхней челюстью. О двух других случаях меланом у тритонов того же вида, располагавшихся в районе таза, сообщили S. Koussoulakos et al. (1994). Перевивая

Корас M.J., 1965) и *in vivo* при пересадке кусочков опухоли в переднюю камеру глаза (Zambarnard J., Mizell S., 1965). Многочисленные морфологические исследования, проведенные с помощью электронного микроскопа, позволили выявить целый ряд ультраструктурных изменений в клетках опухоли: выраженный полиморфизм и атипичность, исчезновение щеточной каемки, гипертрофию комплекса Гольджи, увеличение размеров ядрышка и толщины базальной мембраны под эпителиальным пластом, потерю клетками полярной дифференцировки, уменьшение числа и размеров митохондрий (Fawcett D.W., 1956; Tweedell K.S., 1960; Lunger P.D., 1964, 1967; Barch S.H. et al., 1965; Wilson G.B. et al., 1965). Кроме того, удалось обнаружить характерные изменения рельефа поверхностных структур клеток: вместо длинных кольцевидных микроворсинок, имеющих в нормальных клетках эмбриональной почки лягушек, на наружной стороне цитолеммы были выявлены беспорядочные прямые микрогребешки и короткие микроворсинки (Tweedell K.S., 1982).

Немало внимания авторы уделяли цитохимическому изучению клеток карцином Lucke, часто с применением метода флуоресцентной микроскопии. Еще в ранних исследованиях W.R. Dugyee et al. (1960) и K.S. Tweedell (1960) было установлено усиление синтеза РНК в ядрышках и изменение содержания ДНК в хроматине ядер эпителиальных клеток почек в процессе их ракового перерождения. F.W. Harrison et al. (1975) выявили повышенное содержание в клетках РНК и гликогена, свидетельствующее об их общей высокой метаболической активности. Цитохимическое изучение вирусных включений, по данным этих исследователей, позволяет обнаружить в последних ДНК, сульфогидрил- и дисульфидсодержащие основные белки, богатые аргинином и лизином, а также белки, содержащие, помимо С-концевых, боковые карбоксильные группы. Кроме того, было констатировано высокое содержание ДНК в цитоплазме клеток. Протеин-сульфогидрил обнаруживался в клетках опухоли Lucke, как, впрочем, и в клетках нормальных проксимальных (но не дистальных) канальцев. По-видимому, это сходство свидетельствует о гистогенетической связи между этим компонентом почки и новообразованием.

K.S. Tweedell (1982) исследовал локализацию гликоконъюгатов на поверхности опухолевых клеток, растущих в культуре вне организма, с помощью окраски альциановым синим и PAS-реакции. Автор отметил интенсивное окрашивание на поверхности клеток, ограниченное единичными короткими микроворсинками и широ-

## **Б. Новообразования, индуцированные биологическими агентами**

### **Опухоль почек леопардовых лягушек (карцинома Lucke)**

#### **Морфология и биология**

Первое сообщение о своеобразной опухоли почек у леопардовых лягушек (*R. pipiens*) было сделано В. Lucke в 1934 г., имя которого и получила эта неоплазма. Неоднократно впоследствии возвращаясь к этой теме (1938, 1948, 1952), автор достаточно подробно описал морфологию и некоторые биологические свойства новообразования. Опухоль почек леопардовых лягушек имеет вид характерных узлов, иногда единичных, чаще множественных. Как правило, возникающих в обеих почках. Гистологически бластома Lucke представляет собой аденокарциному, состоящую из беспорядочного нагромождения почечных канальцев. Клетки канальцев имеют атипичное строение, цилиндрической или клиновидной формы, располагающиеся в несколько рядов. В. Lucke были отмечены характерная для клеток этой карциномы резко выраженная базофилия цитоплазмы, а также наличие специфических внутриядерных включений. В дальнейшем специфические включения в опухолевых клетках, в связи с этиологией этого новообразования, были экспериментально изучены в работе P.D. Lunger (1966). Аденокарцинома дает обширные гематогенные метастазы, преимущественно в печень и селезенку, хотя частота метастазирования различна в разных популяциях *R. pipiens*. Метастазы опухоли у вермонтских лягушек, с которыми работал В. Lucke, весьма часты (77%), тогда как у висконсинских встречаются очень редко (Tweedel K.S., 1965).

В дальнейшем опухоль леопардовых лягушек была подвергнута детальному морфологическому исследованию в ряде работ: были изучены изменения морфологии клеток в процессе их злокачественной трансформации в эксперименте (Tweedel K.S., Williams D.C., 1976), структурные и функциональные особенности карциноматозных элементов как в условиях *in situ* (Di Bernardino M.A., King T.J., 1965; Freed J.J., Rosenfeld S.J., 1965; Mateyco S.M., Корас M.J., 1965; McKinnell R.G., 1965; Zambernard J., Mizell S., 1965; Zambernard J. et al., 1966; Marlow P.B., Mizell S., 1972), так и в культуре *in vitro* (Freed J.J., Rosenfeld S.J., 1965; Mateyco S.M.,

подобные опухоли, T. Zavanella (1985) установил влияние температуры на их перевиваемость и метастазирование. Оба эти явления отсутствовали при 4°C, при 30°C животные гибли через 2-4 недели с обширными метастазами, а при 17°C и 27°C у забитых тритонов через 25 дней после инокуляции взвеси бластоматозных клеток обнаруживаются опухолевые эмболы, причем при 27°C такие находки несколько более часты. Автор предлагает использовать трансплантацию этого новообразования как модель для изучения механизмов, лежащих в основе процесса метастазирования. Морфометрическое исследование хромосом в двух популяциях тритонов, в одной из которых частота этой опухоли составила 2,9% (Rostate, Milan), а в другой – 0,8% (Bagnai, Perugia) показало большую вариабельность кариотипа у первой группы: были обнаружены изменения относительной длины 9,10 и плечей 6-й и 11-й хромосом (Zavanella T., Arias E., 1982).

У американских аксолотлей – *Siredon mexicanum* – найдена эпителиома кожи (Sheremetieva-Brunst E.A., 1953), а также опухоли, классифицированные как меланосаркомы (Teutschlaender O., 1920). Особый интерес представляют впервые описанные в 1916 г. в диссертационной работе А.А. Кронтовского новообразования из содержащих пигмент полигональных клеток, получивших название хроматофором. Неоплазмы закономерно возникали у животных определенной линии. Эти опухоли поддаются перевивке и обладают выраженным инфильтративным ростом. Как пишет Е.А. Финкельштейн (1964), линия аксолотлей, с которой работал А.А. Кронтовский, поддерживалась в Киевском рентгенологическом институте в период между первой и второй мировыми войнами. Опухоли у животных возникали из поколения в поколение и гистологически представляли собой типичные хроматофоромы, аналогичные исходным, что является важным свидетельством роли наследственных факторов в их патогенезе (Шереметьева Е.А., 1938). В дальнейшем эта линия аксолотлей была вывезена в США, где было продолжено ее изучение (Sheremetieva-Brunst E.A., 1957, 1965). Аналогичные опухоли у животных, не принадлежащих к линии А.А. Кронтовского, были описаны другими авторами, в частности V.V. Khudoley, I.V. Mizgirev (1980). В указанных случаях бластомы отличались выраженным полиморфизмом и анаплазией опухолевых клеток. Новообразования часто бывают множественными (Khudoley V.V., Eliseiev V.V., 1979). Гистогенез их связан с гиперпластическими пролифератами хроматофоров, локализующихся в дерме.

Опухоли кроветворной ткани широко распространены у хвостатых амфибий и занимают второе место после неоплазм кожи (Худолей В.В., 1976). Лимфосаркомы были описаны у аксолотлей *Ambystoma mexicanum* (Delaney L.E. et al., 1964; Delaney L.E., 1970, 1972), а также у тритонов *Tr.viridescens* (Ruben L.N. et al., 1966; Ruben L.N., Balls M., 1967; Balls M., Ruben L.N., 1968) и *Tr.pyrrhogaster* (Inoue S., Singer M., 1970). У последнего вида это новообразование трудно дифференцировать с висцеральной опухолью, истинно бластоматозный характер и этиология которой спорны (см. ниже). В недавнее время С.Ж. Harshbarger et al. (1999) описали у 18 аксолотлей в одной и у 6 в другой группах мастоцитомы кожи, достигавшие от 2 мм до 2 см в диаметре. Клетки этих опухолей обладали высокой митотической активностью и выраженным деструктурирующим инфильтративным ростом в дерму и гиподерму.

Из опухолей нейрогенного происхождения обнаружена и тщательно исследована цитологически нейроэпителиома полости рта у аксолотля (Brunst V.V., Roque A.L. 1967). Это новообразование характеризовалось наличием немногочисленных, но резко аномальных митозов и присутствием гигантских многоядерных клеток. Авторам удавалось трансплантировать опухоль, впрочем, не всегда успешно. У тритонов было обнаружено другое нейрогенное новообразование, гистологическое строение которой напоминало менингиому (Lautenschlager F., 1959).

Имеются сообщения и о спонтанных новообразованиях почек. Р. Zwart (1970) нашел у самца *Synops pyrrhogaster* крупную нефробластому, располагавшуюся ретроперитонеально, а Schlumberger H.G. (1959) – аденокарциному почки у протей *Necturus maculatus*.

Об опухолях других органов имеются лишь единичные сообщения. Н. Mori (1954) нашел у тритонов 2 саркомы печени, а A. Stolk (1962) – доброкачественные дистопии гладких мышц в легочной ткани, иногда даже напоминающие лейомиомы. Среди пучков мышц хвоста у аксолотля 2,5-летнего возраста *Siridom mexicanum* найден узел спонтанной тератомы, в составе которой идентифицировались элементы как эндодермы, так и эктодермального зародышевого листка (Brunst V.V., Roque A.L., 1969). 16 случаев опухолей тестикул без признаков злокачественного роста наблюдал у *Ambystoma mexicanum* R.R. Hamphrey (1969). Злокачественные новообразования гонад – карциномы семенников – нередко встречаются у саламандровых (Balls M., 1962; Cosgrow G.E., Harschbarger J.C., 1971). Именно такую локализацию имела описанная в начале века L. Pick и Н. Poll (1903) метастазирующая карциноматозная цистома

отметить чрезвычайное разнообразие исследованных объектов и при этом отсутствие сообщений об отрицательных результатах исследований, однообразие возникающих новообразований (за небольшими исключениями, все они – карциномы печени), близкие частоты и сроки появления опухолей в опытах с самыми разными агентами и, наконец, большой процент животных, у которых образуются бластомы, с учетом того, что представители семейства *Viviparidae* весьма устойчивы к возникновению опухолевого роста. Хотя до настоящего времени справедливо звучит замечание В.В. Худолея, Г.Б. Плисс (1979) о том, что агенты, канцерогенные для млекопитающих, могут быть лишены этого действия по отношению к низшим животным, все же в связи со всеми вышеназванными обстоятельствами нужно заключить, что данные Александрийской лаборатории для адекватной оценки требуют тщательной проверки. К сожалению, в литературе отсутствуют публикации, посвященные ревизии этих результатов.

### Лучевой бластомогенез

Сведения относительно канцерогенного действия радиации на земноводных скудны и содержатся почти исключительно в старых работах.

Местная иррадиация лучами Рентгена оказывала лишь стимулирующий эффект на ткани конечностей аксолотлей (Brunst V.V., 1950; Brunst V.V. et al., 1950; Brunst V.V., Fuggi F.N., 1951). В обзоре В.В. Худолея (1976) указано на работу Е.Г. Агаповой, Б.П. Токина (1968) как на сообщение об удачной индукции новообразований кожи у аксолотлей совместным применением воздействия рентгеновских лучей и ПАУ. Однако сами авторы были склонны трактовать наблюдавшиеся изменения как атипические разрастания эпителия (Токин Б.П., 1970). С помощью одного только облучения получить эти изменения не удавалось.

Облучение «спонтанных» папиллом кожи японского тритона (*Synops pyrrhogaster*) ультрафиолетовыми лучами (в дозе 42 микрорентген на квадратный сантиметр кожи в день) привело к редукции опухолей спустя 4 недели после начала опыта (Ока К. et al., 1992).

Таким образом, лучевой канцерогенез у амфибий представляет собой один из слабо изученных вопросов сравнительной онкологии.

(El-Mofty M. et al., 1993). Хлорхинин и принахинин, используемые как антималярийные средства, привели к образованию опухолей у 14 и 19% животных. В первом случае наблюдались лишь саркомы печени, во втором – гистиоцитомы почек. Совместное применение этих соединений вызвало в 23,5% опухоли печени, почек, легких, мочевого пузыря. Гистологически все эти новообразования оказались гистиоцитарными саркомами (El-Mofty M. et al., 1992). Авторы полагают, что канцерогенное действие антималярийных препаратов обусловлено особенностями их метаболизма, касающимися биохимических превращений хинона в организме жаб. Ростовый стимулятор растений гибберелин А<sub>3</sub> также оказался канцерогенным в экспериментах М. El-Mofty и S.A. Sakr (1988) – с его помощью (в дозе 10 ппм 2 раза в неделю в течение 5 месяцев) удалось получить образование опухолей у 8 из 50 бывших под опытом животных. Образовавшиеся новообразования были гепатоцеллюлярными раками. В двух случаях наблюдались метастазы в почки и в двух – в яичниках.

Интересными и вместе с тем весьма неожиданными являются исследования на *Bufo regularis* канцерогенного действия препаратов, полученных из разнообразных растительных и животных агентов. Используя секрет, полученный из мучных жуков *Tribolium castaneum*, в дозе 200 мг / 50 г 3 раза в неделю удалось вызвать опухоли печени у 22 жаб из 100 через 16 недель после начала опыта (El-Mofty M. et al., 1988, 1989). Исследователи объясняют полученные результаты наличием производных хинона в секрете желез этого вида жуков. Масло марьяника (*Chenopodium ambrosoides*) индуцировало опухоли у 23% животных. Опухоли возникли через 3-4 месяца и гистологически представляли собой гепатоцеллюлярный рак с метастазами в почки, найденными у 6 жаб (El-Mofty M. et al., 1992). Применение экстракта папоротника привело к образованию бластом у 18 *Bufo regularis* из 98 (7 случаев аденокарцином кишечника и 16 гепатом, в 6 случаях давших метастазы в почки) (El-Mofty M. et al., 1980). Даже экстракт черного перца (*Piper nigrum*), введенный в дозе 2 мг 3 раза в неделю, вызвал опухоли в 2 группах животных в 24 и 36% случаев через 2-5 месяцев (El-Mofty M. et al., 1991).

Исследования по индукции опухолей у *Bufo regularis*, проведенные в Александрийской лаборатории и подробно изложенные выше, без сомнения, представляют большой интерес. Однако некоторые обстоятельства заставляют весьма сдержанно отнестись к полученным в этих экспериментах данным. В числе первых следует

у исполинской саламандры. Этим же авторам принадлежит описание у представителя данного вида случая карциномы яичника (1903).

Наконец, необходимо упомянуть о некоторых палеопатологических исследованиях новообразований у амфибий. Число подобных находок в останках этих животных не столь значительно, как у стоящего выше на филогенетической лестнице класса пресмыкающихся. В новейшее время Ю.М. Губин с соавт. (2001) обнаружили опухоль покровных костей черепа у раннетриасовой амфибии – лабиринтодонта *Parotosuchus* sp. Гистологическое исследование шлифов новообразования позволило авторам поставить диагноз паростальной саркомы.

## **Б. Бесхвостые амфибии**

Бесхвостые амфибии, в особенности представители семейства настоящих лягушек (*Ranae*), а также южноамериканских когтистых жаб (*Xenopus*), являются классическими объектами в разнообразных биологических исследованиях. Именно поэтому спонтанные новообразования у этих животных изучены значительно лучше, чем у хвостатых земноводных.

Впервые доброкачественные опухоли (множественные аденомы желез кожи, располагавшиеся преимущественно на брюшной поверхности тела) у лягушек описал в 1868 г. С.Г. Eberth, а первые настоящие карциномы – J. Murray, M. Bashford (1904). В дальнейшем именно казуистике опухолей кожи будет посвящено большинство работ о спонтанных новообразованиях у бесхвостых амфибий. Это обусловлено чрезвычайной легкостью обнаружения неоплазм кожных покровов, для которого обычно не требуется полноценной секции. Найденные С.Г. Eberth новообразования затем были описаны у многих видов семейства *Ranae*: *R. pipiens*, *R. temporaria*, *R. fusca*, *R. arvalis* (Кобзарь Г.Т., Карлова С.А., 1984; Pavlovski E.N., 1912; Stefko W., 1924; Pirlet J., Welsh M., 1934; Duryee W.R., 1972; van der Steen A.B. et al., 1972 и др.). Похожие по макроструктуре опухоли – солитарные цистаденомы или цистаденопапилломы – были обнаружены у *R. esculenta* К. Secher (1917-1919). В.В. Худолей, В.В. Елисеев (1980), и несколько более полно В.В. Худолей, И.В. Мизгерев (1980) исследовали частоты и морфологию цистаденопапиллом у *R. temporaria* и *R. ridibunda* на большом материале. Указанные опухоли были отмечены у 7 из 320 особей первого и у 16 из 978 особей второго вида. Макроскопически эти опухоли

представлены мелкими (0,1-0,5 см), часто множественными (до 7 см), плотными, иногда изъязвленными узелками красноватого цвета. Зависимости поражаемости этими опухолями от пола не обнаружено. Гистологически эти новообразования состояли из сосочков, заключенных в кистозные полости, причем никаких признаков малигнизации (инвазии, интенсивной пролиферации, атипии и т.д.) не наблюдалось. По мнению А. Stolk (1957), в этиологии подобных новообразований существенную роль играет нарушение экологических условий существования животных, поскольку этому автору удалось наблюдать развитие аденомы у *R.temporaria* при искусственном недопущении спячки.

Наряду с этими опухолями, имеющими бесспорный доброкачественный характер, отдельные исследователи сообщили о находках истинных злокачественных новообразований слизистых желез кожи и аденокарцином у *R.catesbliana*, *R.esculenta* (Duany, 1929; Lambes, Garcia, 1949 – цит. по Худолею В.В., 1976), *R.temporaria* (Khudoley V.V., Eliseiv V.V., 1980; Khudoley V.V., Mizgirev I.V., 1980; Кобзарь Г.П., Карлова С.А., 1984), *R.ridibunda* (Khudoley V.V., Mizgirev I.V., 1980) и других видов *Raniae* (Murray J., 1908; Pavlovsky E.N., 1912). Обычно основанием для гистологической верификации злокачественности в этих случаях служило обнаружение клеточного полиморфизма и атипии, а также наличие ( правда, немногочисленных) фигур митозов в ткани опухоли и истончение эпителиального и соединительно-тканного слоев, покрывающих опухоль. В целом опухоли этого типа по структуре были сходны с вышеописанными цистаденопапилломами, но опухолевые клетки в аденокарциномах заполняли всю полость кист (Елисеев В.В. и Худолей В.В., 1980).

Другой гистологической формой опухолей кожи у бесхвостых амфибий являются папилломы, описанные у *R.temporaria* и имеющие, в общем, типичное строение (Кобзарь Г.П., Карлова С.А., 1984). Иногда, как в случае Е. Elkan (1963) у *X.laevis*, наблюдаются атипично построенные папилломы с гиперплазией меланофоров в ткани опухоли. Кроме того, Е. Elkan (1968) найдены предраковый гиперкератоз у *R.glylio* и папиллярная аденокарцинома в области орбиты у *X.laevis*. У лягушки-быка папиллярная опухоль описана С.В. Oliveira de Souza et al. (1985). Встречаются у амфибий и разнообразные опухоли пигментной ткани – меланомы (Rostand, 1958-1959 – цит. по М. Balls, 1962), гуанофоромы, эритрофоромы, ксантофоромы (Stolk A., 1959). Что касается доброкачественных опухолей соединительно-тканного гистогенеза, то известно описа-

в цитоплазме, сохранявшиеся даже спустя 11 месяцев после введения этого соединения.

Относительно много работ посвящено изучению канцерогенной активности по отношению к амфибиям различных промышленных и хозяйственных веществ. Введение 5% раствора уретана в спинной лимфатический мешок *X.laevis* вызвало у 13 из 25, а многократные погружения в такой раствор у 3 из 10 животных развитие лимфосарком (Balls M., 1965). Красители судан-3 и шарлах-рот индуцировали у тритонов лишь атипическую пролиферацию эпителия (Hellmich W., 1928; Breedis Ch., 1950). Введение перхлората натрия привело к образованию у старых когтистых жаб опухолеподобных аномалий щитовидной железы (Pflugfelder O., 1959). Подкожными инъекциями этилбисдитиокарбамида, находящего применение в качестве фунгицидного вещества, в дозах 0,5, 2,5 и 5 ппм не удалось вызвать опухолей у гребенчатых тритонов, несмотря на 19-недельный срок наблюдения (Zavanella T. et al., 1979). Не было обнаружено и его влияние на частоту возникновения меланом у тритонов в двух европейских популяциях (Perugia и Milan) – опухоли возникали с одинаковой частотой в опыте и в контроле (Zavanella T. et al., 1980). Исследование на наличие канцерогенных свойств 2-метил-4-хлорфенон-ацетиловой кислоты введением ее тритонам в дозах 100, 200 и 400 ппм привело к отрицательному результату даже спустя 28 месяцев от начала опыта (Zavanella T. et al., 1988). На тритонах выполнена работа J.R. Windsor et al. (1977), посвященная канцерогенному влиянию перилена на кожные покровы.

Многочисленные работы с самыми разнообразными соединениями выполнены коллективом исследователей лаборатории зоологии Александрийского университета на египетских жабах *Bufo regularis*. Согласно этим данным, инъекция афлатоксина В<sub>1</sub> в дозе 0,01 мг/ 50 г в 1 мл кукурузного масла приводила к развитию через 15 недель гепатоцеллюлярного рака с метастазами в почки у 19% животных (El-Mofty M., Sakr S.A., 1988). Применение вместе с афлатоксином В<sub>1</sub> чесночного масла и мелко нарубленного чеснока приводило к уменьшению случаев образования опухолей до 9 и 3% соответственно (El-Mofty M. et al., 1994). Введение антибиотика адриамицина 2 мг/кг 1 раз в 3 недели вызвало через 20 недель 20% опухолей печени (карцином) с метастазами в почки у 7 жаб (El-Mofty M. et al., 1991). Ежедневные инъекции гризофульвина в дозе 0,4 мг/кг индуцировали аналогичные опухоли в 18% случаев. Срок появления опухолей колебался от 4 до 12 недель от начала опыта

При помощи альфа-экидона, известного регулятора метаморфоза, удалось вызвать опухоли у 10 из 58 *Bufo regularis* (El-Mofty M. et al., 1987).

Весьма важное значение для экологической онкологии имеет изучение действия азотсодержащих соединений в связи с их широким распространением и органотропностью (см. также «нитрозосоединения»). Бета-аминопропионитрил, растворенный в воде в дозе 0,0001%, вызывал у содержащихся в этом растворе эмбрионов *Ambystoma pictatum* опухолеподобные образования нотохорда (Levy B.M., Godman G.C., 1955). E. Strauss, G.M. Mateyko (1964) при введении в почку *R. pipiens* 0,3-0,5 мл диметиламиноазобензола получили у 9 из 39 животных через 7 месяцев аденокарциномы. В контроле такие опухоли отмечены лишь у 3% лягушек. Ch. Breedis (1950, 1952), воздействуя *T. viridescens* 2-ацетиламинофлюореном, обнаружил органогенный эффект; опухолей получить не удалось. Подкожной имплантацией ортоаминоазотолуола *R. ridibunda* и *T. cristatus* удалось получить лишь интенсивные разрастания эпителия кожных желез, иногда доходившие до образования аденом (Pflugfelder O., 1949). В.В. Худолей (1977) в обширной работе на *R. temporaria*, применяя подкожные инъекции и пероральное введение бензидина и 2-ацетиламинофлюорена, получил опухоли печени и гемобластомы в 46 и 41,2% случаев соответственно. В тех же опытах использование диметиламиноазобензола и ортоаминоазотолуола позволило вызвать указанные новообразования у 30-33,3% животных. Опухоли появлялись через 15-31 неделю. В интересной работе N.P. Zilakos et al. (1996) изучено влияние канцерогенного мутагена 4-нитрохинолина-N-оксида на регенерирующие ткани конечностей тритона. Исследователи пришли к выводу, что обнаруженная ими резистентность регенерирующей ткани к бластомогенному действию не есть резистентность к мутагенному эффекту, а обусловлена механизмами «потенциальной эмбриональной регуляции малигнизированных клеток».

На земноводных проведена всего 1 работа, где в качестве канцерогенного агента использовалась соль тяжелого металла – основного сульфида никеля (Okamoto M., 1987). Инъекция этого вещества в правый глаз японских тритонов (*Cynops pyrrhogaster*), которым предварительно была произведена лентэктомия, в количестве 40-100 мг привела к развитию малигнизированных меланом через 9 месяцев от начала опыта. С помощью электронной микроскопии обнаружены инвагинации ядер и пигментных гранул опухолевых клеток, а также гранулярные включения сульфида никеля

ние липомы у *X. laevis* (Balls, 1962), фибром у *R. esculenta* (Villiant L., Pettit A., 1902), *X. laevis* (Elkan E., 1963), *B. bufo japonicum* (Stolk A., 1961), причем в последнем случае рост опухоли можно остановить введением колхицина (Stolk A., 1961). В.Н. Манских (2003) описана опухоль кожи у жабы *B. bufo*, которая была гистологически верифицирована как пигментированная фибропапиллома (фиброма). Эти же автором найден случай эритромиелоза с пролиферацией эритробластов в периферической крови и миелофиброзом у животных того же вида (Манских В.Н., 2004). W. Stefko (1924) обнаружил у *B. viridis* лимфангиому в подкожной соединительной ткани. Из злокачественных саркоматозных опухолей соединительно-тканного происхождения описаны фибросаркома конечности у *Ceratophorus ornata* (Volterra M., 1928), остеосаркома бедренной кости лягушки (Ohlmater, 1898 – цит. по В.В. Худолей, 1976), лимфосаркома хвоста *R. clamitans* (Shlumberger H.G., Lucke B., 1948), а также нейрогенного – нейросаркома сакрального сплетения у *R. catesbiana* (Shlumberger H.G., Lucke B., 1948) и мышечного – рабдомиобластома икроножной мышцы *R. esculenta* (Georgiu I., 1930). Последнее новообразование автору удалось перевить на здоровых лягушках в 12 генерациях. Из других мезенхимальных опухолей нужно назвать гемангиому сердца у *Hylidae* (Stolk A., 1958). Спонтанные неоплазмы мезодермального происхождения представлены у бесхвостых прежде всего бластомами почек – метастазирующей гипернефромой у *R. esculenta* (Carl W., 1913), аденокарциномы у *X. laevis* (Elkan E., 1960), *B. bufo* (Stolk, 1950 – цит. по В.В. Худолей, 1976), *R. pipiens* (Smallwood W., 1905), нефробластомой *X. laevis* (Meyer-Rochow V.B. et al., 1991). Последняя опухоль обнаружена у 1 из 4000 шпорцевых лягушек 2,5-3-летнего возраста. Она отличалась очень крупными размерами и весом (7,9 г). Перевивка этого новообразования на других животных не удалась. Отмечен также случай карциномы яичника у *R. esculenta* (Plehn M., 1906), который весьма своеобразно трактовался автором как рудиментарное проявление гермафродитизма (?).

У южноамериканских когтистых жаб E. Elkan (1960) описал карциному легких, а также анапластическую метастазирующую аденокарциному кишечника (1970).

Трансплантательная аденокарцинома *X. laevis* была выделена в клеточную линию XB-693- M-1 J.J. Picard et al. (1983). Исходная опухоль обладала выраженными злокачественными свойствами. Будучи введенной в дозе 4000000 клеток во взвеси, она интенсивно метастазировала и убивала животных спустя 5-38

недель. Кроме того, опухолевые клетки характеризовались гипотетроплоидным набором хромосом. Другая линия, ХТУ, также полученная из опухоли когтистой жабы, была проведена в культуре ткани (при  $T=27^{\circ}\text{C}$ ) в течение 4 лет через 470 генераций (Fukui A. et al., 1992). Гистогенез исходной опухоли для этой линии не выяснен, но, судя по морфологии и данным иммуногистохимии (обнаружение в клетках десмина), она не эпителиального, а, по-видимому, миогенного происхождения.

Бластома поджелудочной железы (папиллярная инкапсулированная карцинома) была описана у лягушки еще Е.Н. Павловским (1912), а затем и другими авторами. Так, у привезенных из Китая *R. nigromaculata* и *R. Plancyi* P. Masahito et al. (1995) в недавнее время найдены забрюшинная рабдомиосаркома, аденома и неклассифицированная мезенхимальная опухоль.

У бесхвостых амфибий встречаются также бластомы из дистопических эмбриональных тканей. Впервые Hertwig (1953 – цит. по Е.А. Финкельштейну, 1964г.) описал хордому у гибрида в семействе настоящих жаб. В дальнейшем подобные опухоли были обнаружены авторами, исследовавшими их электронно-микроскопическую морфологию и фибриллообразование опухолевыми клетками (Schipp R. et al., 1968, 1969). Миксофибросаркома описана также в семействе *Ranae* у *R. fusca* (Balls M., 1962).

Встречающиеся иногда спонтанно опухоли почек Lucke у леопардовых лягушек и лимфосаркомы у *X. laevis*, а также некоторые другие новообразования имеют вирусную природу (см. § 3).

### § 3. Индуцированный канцерогенез

#### А. Бластомогенные факторы физико-химической природы

##### Канцерогенные углеводороды

Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) были первыми химически чистыми соединениями, с помощью которых удалось индуцировать экспериментальные бластомы. Именно поэтому ранние эксперименты по индукции опухолей у амфибий производились с использованием этих канцерогенных веществ. ПАУ применяли в виде накожных аппликаций или внутримышечных инъекций каменноугольного дегтя, смол или очищенных химических соединений – дибензантрацена (ДБ), 3,4-бензпирена (БП), метилхолантрена (МХ), 10,9-диметил-1,2-бензантрацена (ДМБА).

ского эффекта, который, как уже было указано выше, весьма резко выражен при применении канцерогенных нитрозосоединений.

Имеется также работа (Eguchi G., Watanabe K., 1973), где приведены данные о влиянии канцерогенных нитрозосоединений (N-нитрозоморфолина) на эмбриональное развитие хрусталика глаза у тритона.

#### Другие химические бластомогенные агенты

Химические агенты, с помощью которых различные авторы пытались индуцировать новообразования у амфибий, чрезвычайно разнообразны. Однако сведения относительно бластомогенного действия большинства из них представлены лишь в 1-2 публикациях, чем и обусловлено их изложение в одном параграфе данной работы.

Прежде всего, очень большой интерес представляет изучение гормонального канцерогенеза у земноводных. Ранние авторы отмечали резко выраженную гиперплазию кожного эпителия, доходившую до образования аденом, возникшую под действием стероидных гормонов у озерной лягушки и гребенчатого тритона (Pflugfelder O., 1949). F. Seilern-Aspang (1969), вводя *Tr. cristatus* кристаллический кортикостерон, получил на месте имплантации развитие рака кожи, причем минералокортикоиды (альдостерон) такого эффекта не давали. Вероятно, именно гормональными нарушениями можно объяснить получение этим автором карцином кожи у тритонов путем повреждения кожных покровов, причем канцерогенное действие этих манипуляций зависело от времени года (Seilern-Aspang F., 1966; Seilern-Aspang F. et al., 1966). К этой же категории явлений нужно отнести наблюдение A. Stolk (1957), отметившего возникновение аденомы желез кожи у болотной лягушки при искусственном недопущении сезонной спячки.

Впервые развитие истинных опухолей у бесхвостых земноводных (*R. temporaria*) (аденом и карцином печени, гемобластозов) под действием длительных подкожных инъекций пропионата диэтилстильбэстрола было получено В.В. Худолеем, В.С. Ермощенковым (1976). Бластомы развивались у 21% животных через 15-31 неделю. В контрольной группе лишь у 3 животных наблюдались множественные цистаденопапилломы кожи.

Канцерогенное действие эстрогена на амфибий было доказано S.A. Sakr et al. (1989).

Исследование действия канцерогенных нитрозаминов на представителей семейства настоящих жаб (*Bufo*) произведено S.A. Sakr et al. (1989). Инъекции N-нитрозодиметиламина вызвали гепатоцеллюлярный рак у 17% подопытных животных (*Bufo regularis*), тогда как применение этого вещества вместе с эстроном позволило повысить этот процент до 28.

Значительный интерес представляет исследование бластомогенных свойств алкилнитрозомочевины, поскольку последняя, как было показано еще И.А. Раппопортом, а также Ш. Ауэрбах в 1944 г., относится к группе супермутагенов. W. Janisch, T. Schmidt (1980) получили у 7 из 15 бывших под опытом лягушек саркомы и папилломы почечной лоханки, а также развитие полипоза и аденокарцином почек, помещая животных от 12 до 18 раз в течение 8-12 месяцев в раствор метилнитрозомочевины. Применяя эту же методику, авторы наблюдали у 10 из 50 подопытных тритонов развитие фибро- и гематосарком, нефробластом и кавернозных гемангиом под действием этил- и метилнитрозомочевины (Janisch W., Schmidt T., 1980). Опухолей нервной системы получить не удалось.

I.A. Sadec et al. (1986) вводили метилнитрозомочевину египетским жабам (*Bufo regularis*) в дозе 1 мг/особь 3 раза в неделю и через 12 недель получили развитие опухолей кишечника у 36% животных. Авторы отмечали большую смертность жаб из-за токсичности применяемого канцерогенного агента. Используя метилнитрозомочевину в указанном количестве вместе с натриевой солью холевой кислоты в дозах 2,5; 5; 10 мг/особь, исследователям удалось увеличить частоту развивающихся опухолей до 48, 66 и 76% соответственно.

В литературе имеются данные относительно влияния нитросоединений на течение репаративных процессов у амфибий. Воздействие на малодифференцированные элементы тканей регенерирующей конечности («бластему») 7 дней спустя после ампутации кристаллами N-метил-N-нитро-N-нитрозавилинидина в дозе 5 мкг приводило к явлениям суперрегенерации, упомянутым выше при изложении материала о канцерогенных ПАУ или дезорганизации репаративных явлений (Tsonis P.A., Eguchi G., 1981). В некоторых случаях наблюдалось торможение нормальной регенерации. Опухоли из регенерирующих тканей получить не удалось, что авторы склонны объяснить наличием антагонизма между процессами нормальной репарации тканей и бластомогенезом. Однако в этом случае более вероятным представляется объяснение, согласно которому данный эффект зависел не от канцерогенного, а от токсиче-

подавляющее большинство опытов, произведенных на заре экспериментальной онкологии, привело к отрицательному результату: не удавалось вызвать ни специфических предопухолевых изменений, ни опухолей (Champy, Varlin, 1923; Martella, 1935; Kinoshita, 1937 – цит. по Balls M., 1964; Duran-Reynals F., 1939; Ciaccio, 1941; Ciaccio, Paccagnella, 1943; Briggs, Briggs, 1943; Scapier, 1947, 1948-1951 – цит. по В.В. Худoley, 1976).

Первые отечественные работы по индукции опухолей у амфибий (лягушки) начаты Р.А. Форштадт в 1940 г. Она вводила в мягкие ткани 0,5% масляный раствор МХ. Образование опухолей наблюдать не удалось. Аналогичные эксперименты были проведены Г.Н. Руховым (1951). Раствор, содержащий 0,3% ДМБА, был введен в мягкие ткани плеча 150 жерлянкам и 100 лягушкам. В месте введения возникло воспаление со значительной альтерацией, впоследствии произошло образование соединительно-тканной капсулы и пролиферация клеток периоста, завершающаяся иногда избыточным образованием хрящевой и костной тканей. Признаков опухолевого роста отмечено не было. Введение 100 жерлянкам кристаллов ДМБА приводило у отдельных животных к образованию остеом. Е.А. Финкельштейн, Г.Н. Рухов (1948) вводили в ткани бедра тритонов и аксолотлей 0,3% раствор ДМБА или БП. В части случаев наблюдались явления, описанные ранее Р.А. Форштадт, Г.Н. Руховым. У некоторых животных отмечен органогенез – образование дополнительных частей конечностей. Сходные результаты позднее были получены Ch. Breedis (1950).

Неудачи первых работ по экспериментальному химическому канцерогенезу у амфибий были в основном обусловлены недостаточными дозами применяемых канцерогенных ПАУ, которые были ориентированы на индукцию опухолей у млекопитающих. В части исследований причиной отрицательных результатов было недостаточное число подопытных животных [например, в опытах F. Duran-Reynals (1939) – всего 36 лягушек]. На основании этих данных и собственных исследований Г.Н. Рухов, Е.А. Финкельштейн (1964) высказали предположение о том, что порог чувствительности к бластомогенным ПАУ в эволюционном ряду находится между амниотами и анамниевыми животными. Сходного мнения придерживался и Г.М. Рухов (1951). Ошибочность этой гипотезы была показана дальнейшими исследованиями.

Однако уже в 30-е гг. появилось первое сообщение о положительных результатах, принадлежащее С. Koch et al. (1939). Авторам удалось получить карциномы кожи у тритонов (*Tr. cristatus*,

*Tr.taeniatus*) в результате повторных введений раствора БП в оливковом масле; опухоли возникли в течение 108 дней у 5 из 6 бывших под опытом животных и обладали выраженной способностью к инфильтративному росту и метастазированию. Позднее появилась работа Н.Н. Шевченко (1941), в которой сообщалось об индукции саркомы у аксолотлей кристаллами МХ. Малое число экспериментальных животных и скудный иллюстративный материал объясняют тот скепсис, с которым были встречены эти сообщения (Финкельштейн Е.А., Рухов Г.Н., 1948; Шабад Л.М., 1947).

Дальнейшие исследования подтвердили возможность индуцировать бластоматозный рост у амфибий с помощью канцерогенных ПАУ. Применяя эти соединения, разным авторам удалось вызвать как гиперпластические разрастания эпителия (Raunich L., 1949; Overton J., 1950; Myretti, Bellini, 1951 – цит. по Худолею В.В., 1976) так и настоящие новообразования, которые были представлены карциномами (Neucomme S., 1944, 1959, 1973; Strigazzi, 1950; Capnani, 1957 - цит. по Худолею, 1976; Raunich L., 1973;) и саркомами (Briggs R.W., 1940; Breedis Ch., 1952; Leone V., 1953). Например, Ch. Breedis (1952) вводил тритонам кристаллы МХ; у 5 из 186 животных возникли саркомы, а V. Leone (1953) получил у этих животных карциномы при подкожном введении кристаллов БП. Об индукции опухолей с помощью МХ у аксолотлей сообщили Э.Е. Уманский и Л.Н. Рыжкова (1954), а также Л.К. Рыжкова и Л.А. Ус (1954). Большая работа по индукции опухолей канцерогенными ПАУ у представителей семейства настоящих жаб (*Bufo*) проделана Е.С. de Lustig и Е.Л. Matos (1970, 1971). Эти авторы вводили 214 головастикам *Bufo agenorium* МХ под кожу. Отмечались интенсивная гиперплазия кожного эпителия, анизозитоз, увеличение числа митозов в клетках эпидермиса на 3-9-й день; к 9-20-му дню формировались папилломы, в которых отмечались участки инвазивного роста. Позднее, на 20-30-й день после введения МХ, происходила спонтанная регрессия опухолей. Имплантация БП, МХ и ДМБА в виде кристаллов головастикам жаб вызывало образование папиллом уже к 16-му дню; опухоли появлялись у 90% особей. Этим же авторам удалось вызвать опухоли из соединительной ткани у взрослых животных введением БП в спинной лимфатический мешок через несколько недель после начала опыта.

У аксолотля *Ambystoma mexicanum* А.И. Ingram (1971) индуцировал развитие папилломы кожи, анапластического гепатоцеллюлярного рака и фибросаркомы подкожной соединительной ткани с помощью аппликации раствора БП. Инъекция кристаллов этого

Для изучения канцерогенного эффекта нитрозаминов на гидробионтов Stanton (1965 – цит. по Плиссу Г.Б., Худолею В.В., 1979) предложил растворять эти бластомогены в среде обитания животных. Эта методика нашла широкое применение в экспериментах с земноводными в ряде работ В.В. Худолея с соавт. (Khudoley V.V., 1977; Худолей В.В., 1977; Худолей В.В. с соавт., 1979). Исследователи впервые получили аденомы печени и гепатоцеллюлярный рак, а также гемобласты у травяной лягушки (*R.temporaria*), растворяя нитрозамины в воде аквариума в дозе 5 ппм/л через 19 недель от начала опыта (Худолей В.В., 1977; Худолей В.В. с соавт., 1979). Авторами был изучен вопрос о зависимости бластомогенного действия разнообразных аминов в зависимости от степени окисления азота входящих в них функциональных групп, а также от строения углеводородного радикала. Так, исследуя канцерогенную активность диметил- диэтил- и дибутилнитрозамина по вышеуказанной методике, удалось получить образование опухолей травяной лягушки у 44,2, 43,6 и 50% подопытных животных соответственно. Исходя из этих данных, очевидно, что бластомогенное действие нитрозосоединений на амфибий не зависит от величины углеводородного радикала (Khudoley V.V., 1977).

В.В. Худолей с соавт.(1979) удалось индуцировать опухоли (аденомы, карциномы, гемобласты, мезенхимомы, аденоматозные полипы и аденомы кишечника) с помощью нитрозоморфолина и его предшественников, на основании чего было рекомендовано исследование гидробионтов как способ индикации канцерогенов во внешней среде (Худолей В.В. , Боговский С.П. , 1982). В.В. Худолей (1981) установлена зависимость частот образования опухолей у подопытных животных от дозы применяемого нитрозосоединения. Содержание южноамериканских когтистых жаб (*X.laevis*) в аквариуме, в воде которого растворено 400 ппм/л диметилнитрозамина, позволило вызвать образование бластом у 54,2% особей через 11-35 недель от начала эксперимента. Новообразования были представлены опухолями печени (32 холангиокарциномы и 13 гепатоцеллюлярных раков) и почек (9 аденом и 2 анапластических рака) (Khudoley V.V., Picard J.J., 1980). G.B. Pliss et al. (1982), применяя диметилнитрамин в аналогичных условиях опыта на шпорцевых лягушках, получили опухоли (гепатоцеллюлярный рак и холангиокарциномы) у 6 из 14 в одной и у 6 из 17 в другой группе подопытных животных. Из этих данных видно, что повышение степени окисления азотсодержащей группы ведет к уменьшению канцерогенной активности соединения.

зацию эндоплазматической сети (ЭПС) и изменение митохондриальных крист в клетках гепатомы. Указанные изменения усиливались при даче животным кукурузного масла. В гепатоцитах здоровых животных, которым вводили кукурузное масло, отмечались лишь увеличение гранул гликогена и липидных капель. Наконец, N.E. Abdelmeguid et al. (1997) в результате проведенных исследований ультраструктуры опухолевых гепатоцитов индуцированных новообразований печени у *Bufo regularis* обнаружили образование ядерных «пакетов», ложных выпячиваний, делятацию цистерн ЭПС и другие изменения клеток. По мнению авторов, указанные морфологические изменения идентичны критериям малигнизации клеток человека и других млекопитающих.

### Нитрозосоединения

Пристальное внимание онкологов к бластомогенным нитрозосоединениям объясняется целым рядом причин. Наряду с выраженным канцерогенным действием, эти вещества обладают органо-тропностью, индуцируя опухолевый рост в органах, состоящих из тканей эндодермального и мезодермального происхождения (в первую очередь в печени и почках), а также новообразования кровеносной системы (Schahl D., Nabs M., 1980). С практической стороны большое значение имеет возможность их самопроизвольного синтеза из предшественников (нитритов) во внешней среде.

Исследование канцерогенеза, индуцированного нитрозосоединениями, широко проводится на разнообразных низших позвоночных животных (Худолей В.В., 1975). Хотя большая часть этих работ выполнена на представителях класса костистых рыб, все же имеется немало данных о нитрозаминовом онкогенезе у амфибий.

Впервые E. Arffmann (цит. по В.В. Худолей, 1976) в 1964 г. наблюдал гиперпластические изменения эпителия кожи тритонов в условиях тритонного теста (см. выше) при аппликации диметилнитрозамина и диметилнитрозоуретана. Канцерогенное действие нитрозаминов на амфибий было установлено I.A. Ingram (1972). Автор инъектировал раствор диметилнитрозамина в полость тела *Triturus cristatus*. Отмечалась значительная гибель животных спустя 3-4 недели от начала опыта; в печени были обнаружены очаги некроза. У трех тритонов через 3, 4 и 13 месяцев соответственно были найдены анапластические гепатомы и пролифераты эпителия желчных путей, иногда приводившие к образованию аденом.

соединения, а также МХ приводили к образованию нейроэпителиом хвоста у аксолотлей через 5-6 месяцев в опытах J. Darquenne (1971). T. Zavanella (1965) вызвал развитие у гребенчатого тритона меланомы, которую удалось перевести на других особей. В кратковременных наблюдениях В.Ф. Ивановой (1961), введившей в полость тела лягушек 0,5% раствор БП и 15% раствор хлорида натрия, в первом случае гибели клеток мезотелиальной выстилки не наблюдалось, тогда как во втором она имела место. В обоих случаях выявлялись хромосомные аномалии в виде анеуплоидий и полиплоидий, причем при применении БП повреждения хромосом были более значительными.

Вводя *Triturus cristatus* канцерогенные ПАУ, V. Leone (1964, 1957) наблюдал увеличение частоты возникновения метастазирующих лимфосарком, составляющее в естественных условиях 1,5-7% особей, до 100%. По данным M. Balls (1964), лимфосаркомы в месте введения и во внутренних органах *Xenopus laevis* возникали у 100% особей при применении МХ. Имеются сведения о повышении частоты аденокарцином почек у леопардовых лягушек в 11 раз (33% против 3% в контроле) после внутриорганной имплантации в почку БП, МХ, ДМБА и ДБ (Strauss E., Mateyko G.M., 1964). Однако результаты ранее произведенных H.G. Schlumberger (1948) экспериментов, введившего в почки *Rana pipiens* МХ, противоречат данным указанных авторов: опухоли в опытной группе возникали не чаще, чем в контроле.

Таким образом, благодаря вышеуказанным исследованиям было твердо установлено канцерогенное действие ПАУ на представителей хвостатых и бесхвостых амфибий. При этом выяснилось, что необходимые для индукции опухолей у земноводных дозы оказались намного больше, чем те, которые известны для млекопитающих (Худолей В.В., 1976). Последующие исследования в этой области были направлены в основном на изучение условий, влияющих на возникновение опухолей у амфибий, а также на практическое применение полученных данных для верификации канцерогенного эффекта различных соединений.

В 1944 г. S. Neusomme установил, что канцерогенные ПАУ при аппликации на кожу тритонов вызывают гиперплазию эпителия, которая в дальнейшем может перейти в карциному или спонтанно регрессировать. Используя эти данные, автор предложил использовать гиперпластический тритоновый тест (*newt-test*) для индентификации канцерогенных ПАУ (Neusomme S., 1957, 1959, 1973). Для заключения о положительном результате необходимо наличие

не только гиперплазии эпителия, но и выраженного инфильтративного роста с инвазией базальной мембраны. Исследования ряда авторов подтвердили данные Neucomme (Pillai P.A., Gauter A., 1960; Arffmann E., Christensen B.C., 1961; Arffmann E., Collartz C.B., 1961; Seilern-Aspang F., Kratochwill K., 1962, 1963; Arffman E., 1964; Arffmann E., Glavind J., 1967; Glavind J., Arffmann E., 1968, 1970). Некоторые исследователи считают, что этот тест применим и к верификации бластомогенных веществ другого химического строения, например, нитрозаминов (Arffmann E., 1964). Однако были высказаны и небезосновательные сомнения в адекватности тритонового кожного теста, в первую очередь в возможности экстраполяции полученных результатов на теплокровных животных (Waible R., Kracht J., 1965), а также в связи с неспецифичностью его критериев, поскольку, помимо бластомогенов, сходные атипичные разрастания эпителиальной ткани кожи у тритонов вызывали колхицин и кротоновое масло, не обладающие, как известно, канцерогенными свойствами (Шабад Л.М., 1971). К сожалению, до настоящего времени справедливо замечание Л.М. Шабада (1979) о необходимости дополнительных исследований для внесения ясности в этот вопрос.

В связи с проблемой индетификации канцерогенных ПАУ во внешней среде здесь уместно упомянуть о работах F.L. Rose (1976, 1978) и F.L. Rose, J.C. Harshbarger (1977), содержащих данные о связи между концентрацией БП в воде и частотой «спонтанных» опухолей у обитающих в ней аксолотлей. Аналогичная работа выполнена на травяных лягушках и серых жабах в Эстонии Г.Е. Кобзарем, С.А. Карловой (1984). Авторы также приходят к выводу о связи между содержанием БП во внешней среде и тканях животных с частотой развивающихся у них опухолей кожи. Сведения о зависимости поражения гидробионтов новообразованиями от содержания в воде бластомогенных соединений, в том числе и ПАУ, обобщены в сводке П.А. Боговского, В.В. Худолея (1982).

В литературе имеются некоторые данные о метаболизме канцерогенных ПАУ в организме аксолотлей *Ambystoma tigrinum*, а также о роли арилгидроксилазы и эпоксид-гидразы в развитии «спонтанных» опухолей (Bushee D.L. et al., 1978). Показано, что метаболические преобразования БП в микросомах клеток печени протекают по механизму, аналогичному имеющемуся у других животных. Удалось выявить корреляцию между активностью арилгидроксилазы и частотой развития «спонтанных» карцином у хвостатых амфибий.

Целый ряд работ посвящен исследованию взаимоотношений между регенерацией и бластоматозным ростом у земноводных на модели канцерогенеза, индуцированного ПАУ. Литературные данные, касающиеся этой проблемы, уже были приведены в главе 3, при обсуждении вопроса об общебиологической сущности бластоматозного роста, поэтому на них здесь мы останавливаться не будем.

Очень много внимания уделяли исследователи влиянию различных витаминов на индукцию опухолей у амфибий посредством ПАУ. Впервые G. Wirl, F. Seiling-Aspang (1970) и G. Wirl (1972) высказали мысль, что причиной неконтролируемого роста индуцированных карцином кожи гребенчатых тритонов является повышение активности коллагена и понижение уровня синтеза аскорбиновой кислоты. Излюбленным объектом для изучения влияния витаминов на течение канцерогенеза в лаборатории отдела зоологии Александрийского университета (Египет) послужили представители семейства настоящих жаб – *Bufo regularis*. Исследователи этой лаборатории I.A. Sadec и N.E. Abdelmegid (1982) обнаружили ингибирующее действие аскорбиновой кислоты в дозе 10 мг/кг в день, введенной в спинной лимфатический мешок, на развитие кожных папиллом. Опухоли, возникшие через 8 недель после воздействия 1 мг 7,12-диметил-бензантрацена, подвергались обратному развитию. I.A. Sadec (1981) изучал антиканцерогенное действие пальмитата витамина А в концентрации 20000 активных доз/50 г массы. Из 45 животных, получавших вместе с витамином инъекции МХ, опухоль печени развилась лишь у 1 животного. В контрольной группе введение МХ вызвало развитие новообразований у 18 из 44 животных. Этот же автор совместно с L.G. Nayat (1996) показал, что бета-каротин, вводимый *Bufo viridis* в дозе 0,05 мг 2 раза в неделю в течение 3 месяцев до введения канцерогена (ДМБА, 1 мг/особь, 2 раза в неделю в течение 12 недель), уменьшает процент образующихся опухолей печени с 28 (в контроле) до 16. Дача животным капустного экстракта 1-2 мл перед введением ДМБА (0,5 мг 3 раза в неделю в течение 12 недель) приводила к уменьшению числа развивающихся опухолей с 29 до 12 и 18 из 100. Применение этого же экстракта в тех же условиях, но после введения канцерогена не оказывало влияния на частоту индуцированных новообразований (опухоли возникли у 28 животных из 100).

Об электронно-микроскопических исследованиях индуцированных ДМБА опухолей печени *Bufo regularis* было сообщено в 2 случаях. I.A. Sadec, F. Abdul-Salum (1994) обнаружили дезоргани-

225. Effects of thymectomy and tolerance induction on tumor immunity in adult *Xenopus laevis* / Robert J., Guet C., Cohen N., Du Pasquier L. // *Int. J. Cancer*, 1997.– Vol.70, № 3.– P. 330-334.
226. Egg lection of *Rana japonica* and its receptor glycoprotein of Ehrlich tumor cells / Sakakibara F., Kawauchi H., Takayanagi G., Ise H. // *Cancer Res.*, 1979.– Vol.39, № 4.– P. 1347-1352.
227. Eguchi G., Watanabe K. Elicitation of lens formation from the «ventral iris» epithelium of the newt by a carcinogen, N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine // *J. Embryol. Exp. Morphol.*– 1973.– Vol.30, № 1.– P. 63-71.
228. Elkan E. A spontaneous anaplastic intestinal metastasising carcinoma in a South African clawed toad *Xenopus laevis* Daudin // *J. Pathol.*– 1970.– Vol.100, № 3.– P. 205-207.
229. Elkan E. Two cases of epithelial malignancy in *Salientia* // *J. Pathol. Bacteriol.*– 1968.– Vol.96, № 2.– P. 496-499.
230. El-Mofty M.M., Khudoley V.V., Shwaireb M.H. Carcinogenic effect of force-feeding an extract of black pepper *Piper nigrum* in Egyptian toads *Bufo regularis* // *Oncology.*– 1991.– Vol.48, № 4.– P. 347-350.
231. El-Mofty M.M., Sadek I.A., Bayoumi S. Improvement in detecting the carcinogenicity of bracken fern using an Egyptian toad // *Oncology.*– 1980.– Vol.37, № 6.– P. 424-425.
232. El-Mofty M.M., Sakr S.A. Induction of neoplasms in the Egyptian toad *Bufo regularis* by gibberellin A3 // *Oncology.*– 1988.– Vol.45, № 1.– P. 61-64.
233. El-Mofty M.M., Sakr S.A. The induction of neoplastic lesions by aflatoxin-B1 in the Egyptian toad *Bufo regularis* // *Nutr. Cancer.*– 1988.– Vol.11, № 1.– P. 55-59.
234. Evaluation of the carcinogenic risk of the phenoxyherbicide MCPA to an urodele amphibian / Zavanella T., Paces Zafaroni N., Arias E. // *Ecotoxicol. Environ. Saf.*– 1988.– Vol.16, № 2.– P. 114-122.
235. Evolution / Dobzhansky T., Ayala F., Stebbins L., Valentine J.– N.J., 1977.
236. Expression and characterization of a cytotoxic human-frog chimeric ribonuclease: potential for cancer therapy / Newton D.L., Xue Y., Boque L., Wlodawer A., Kung H.F., Rybak S.M. // *Protein Eng.*, 1997.– Vol.10, № 4.–P. 463-470.

Дополнительное воздействие бластомогенными соединениями, вводимыми непосредственно в почки, не оказывает влияния на частоту возникающих аденокарцином Lucke (Schlumberger H.G., 1948).

### Цитогенетика

Поскольку опухоль Lucke является морфологически и биологически наиболее изученной бластомой амфибий, то неудивительно, что цитогенетический аспект не составляет исключения в этом отношении. Более того, это единственное достаточно подробно исследованное кариологическими методами новообразование земноводных.

Изученные в первых работах R.J. Przybelski и K.S. Tweedell (1978) опухолевые клетки были полиплоидным (триплоидным), с модальным числом хромосом, равным 39, тогда как у нормальных клеток *R. pipiens*  $n=26$ . Исследованная авторами клеточная линия содержала в своем кариотипе 2 маркерные хромосомы. J.W. Williams et al. (1990) изучали кариологические характеристики клеток линии PNKT-4B, которая была изолирована из популяции опухолевых клеточных элементов почечной аденокарциномы, и к моменту исследования субкультура прошла уже 297 пассажей *in vitro*. Исследовались культуры, растущие при 18 и 28°C. Препараты метафазных пластинок в этой работе окрашивали обычным способом по Гимзе и нитратом серебра с целью выявления ядрышкового организатора. Клетки, росшие при температуре 18°C, имели модальное число хромосом, равное 41, а культивировавшиеся при 28°C – 40. Районы ядрышкового организатора в клетках нормальных тканей леопардовых лягушек были представлены в числе 2 на диплоидный набор хромосом, в культуральных субпопуляциях их число равнялось 6 или 9 на одну клетку. Поскольку, как было сказано выше, в ранних сообщениях в кариотипе клеток опухоли было обнаружено 39 хромосом, авторы пришли к выводу, что изменения хромосомного набора связаны с разными температурными условиями существования популяций малигнизированных клеток, прошедших за время пассирования клоновую цитогенетическую эволюцию. Увеличение числа районов ядрышкового организатора авторы объясняют усилением процессов амплификации РНК в аденокарциноме.

В работе, посвященной исследованию апоптотических процессов и хромосомного набора в клетках карциномы почек леопардовых лягушек, находящихся в состоянии метаморфоза, D.L. Carl-

son et al. (1995) обнаружили нормальное число хромосом ( $2N=26$ ) в 14 из 15 исследованных метафазных пластинок из ткани опухоли. В 1 случае было отмечено тетраплоидное число хромосом ( $4N=52$ ).

Первые попытки индукции опухоли Lucke у клонированных триплоидных леопардовых лягушек были предприняты еще в 1970 г. R.G. McKinnell и K.S. Tweedell. Изучение хромосомных наборов в 95% клеток опухолей Lucke у таких особей выявило триплоидный ( $3N=39$ ) набор и, соответственно, 3 района ядрышкового организатора, а в параллельных исследованиях аденокарцином у диплоидных животных – в 86% диплоидный набор хромосом и 2 района ядрышкового организатора. В обоих случаях районы ядрышкового организатора локализовались в длинном плече 10-й хромосомы. Хромосомный профиль длительно культивированных клеток опухоли был представлен анеуплоидиями (82%), а число районов ядрышкового организатора соответствовало  $2N$ ,  $3N$  и  $4N$ . Авторы исследования заключают, что хромосомный набор опухолевых клеток определяется кариотипом донора, ядра которого использовались для получения эмбрионов.

#### **Другие новообразования, индуцированные биологическими агентами**

Помимо аденокарциномы почек леопардовых лягушек, речь о которой шла выше, к настоящему времени установлена или представляется весьма вероятной вирусная этиология ряда других опухолей у земноводных. Среди них первое место по изученности занимает лимфосаркома, развивающаяся у шпорцевых лягушек (южноафриканских когтистых жаб) *X.laevis* (Balls M., 1962, 1965). Изучению этой опухоли посвящена обширная литература (Balls M., Ruben L.N., 1965; Ruben L.N., Balls M., 1967; Dawe C.J., 1968; Haji-Azimi I., Fischberg M., 1968; Haji-Azimi I., 1970; Ruben L.N., 1970; Haji-Azimi I., Fischberg M., 1972; Harshbarger C.J., Dawe C.J., 1973 и др.). Установлено, что новообразование поражает паренхиматозные органы – почки, печень, селезенку – и дает множественные метастазы в разнообразные органы (Ruben L.N. et al., 1969; Haji-Azimi I., Fischberg M., 1972). Частота этих опухолей у животных, разводимых в лабораторных условиях, составляет 1,5-7% (Ruben L.N. et al., 1969).

Лимфосаркома шпорцевых лягушек подробно изучена с иммунологической точки зрения. Исследовались в сравнительном аспекте протеины кровяной сыворотки здоровых и больных живот-

212. Darquenne J. Action of carcinogenic substances on tail regenerates among *Triturus alpestris* Laur // Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci.– 1971.– Vol.273, № 16.– P. 1460-1462.
213. Dawe C.J. Comparative neoplasia // Cancer medicine / Ed. Holland J.F., Frei E.– Philadelphia, 1973.– P.193-240.
214. Dawe C.J. Neoplasms of blood cell origin in poikilothermic animals. A status summary // Bibl. Haematol.– 1970.– Vol.36.– P. 634-637.
215. Dawe C.J. Neoplasms of blood cell origin in poikilothermic animals; a review // Nat. Cancer Inst. Monogr.– 1968.– Vol.32.– P.7-28.
216. Dawe C.J. Phylogeny and oncogene // Nat. Cancer Inst. Monogr.– 1969.– Vol.31.– P.1-39.
217. Degradation of basement membrane collagens by metalloproteases released by human, murine and amphibian DeLanney L.E. Lymphosarcoma in the mexican axolotl, *Ambystoma mexicanum* // Bibl. Haematol.– 1970.– № 36.– P. 642.
218. DiBerardino M.A., King T.J. Renal adenocarcinomas promoted by crowded conditions in laboratory frogs // Cancer Res.– 1965.– Vol.25, № 11.– P. 1910-1912.
219. Donaldson D.J., Mason J.M. Cancer-related aspects of regeneration research: a review // Growth.– 1975.– Vol.39, № 4.– P. 475-496.
220. Du Pasquier L., Courtet M., Robert J. A *Xenopus* lymphoid tumor cell line with complete Ig genes rearrangements and T-cell characteristics // Mol. Immunol.– 1995.– Vol.32, № 8.– P. 583-593.
221. Duryee W.R. Factors influencing development of tumors in frogs // Ann. N. Y. Acad. Sci.– 1965.– Vol.126, № 1.– P. 59-84.
222. Dysplastic lesions and abnormalities in amphibians associated with environmental conditions / Mizgirev I.V., Flax N.L., Borkin L.J., Khudoley V.V. // Neoplasma, 1984.– Vol.31, № 2.– P. 175-181.
223. Early replication of herpesviruses in naturally occurring frog tumors / McKinnell R.G., Ellis V.L., Dapkus D.C., Steven L.M. // Cancer Res.– 1972.– Vol.32, № 8.– P. 1729-1733.
224. Effects of temperature on papilloma growth in the newt, *Cynops pyrrhogaster* / Asashima M., Oinuma T., Matsuyama H., Nagano M. // Cancer Res.– 1985.– Vol. 45, № 3.– P. 1198-1205.

201. Clothier R.H., Balls M. Mycobacteria and lymphoreticular tumours in *Xenopus laevis*, the South African clawed toad. II. Have mycobacteria a role in tumour initiation and development? // *Oncology*, 1973.– Vol.28, № 5.– P. 458-480.
202. Clothier R.H., Balls M. Mycobacteria and lymphoreticular tumours in *Xenopus laevis*, the South African clawed toad. I. Isolation, characterization and pathogenicity for *Xenopus* of *M. marinum* isolated from lymphoreticular tumour cells // *Oncology*.– 1973.– Vol.28, № 5.– P. 445-457.
203. Cohnheim J. Vorlesungen uber allgenmeine // *Pathologie*.– Berlin, 1877-1880.– 2 Bd.
204. Cooper G.M. Cellular transforming genes // *Science*, 1982.– Vol.217, 4562.– P.801-806.
205. Cooper D.N., Krawczak M. Human Gene Mutation – Oxford: Bios Scientific Publishers, 1993.
206. Coosemans V., Hadji-Azimi I. Partial characterization of different cell types found in the *Xenopus laevis* lymphoreticular tumor based on the presence or absence of surface immunoglobulins and Fc molecules // *Dev. Comp. Immunol.*– 1986.– Vol.10, № 4.– P. 547-559.
207. Culture of PNKT-4B cells at invasion permissive and restrictive temperatures. I. Chromosomal analysis | Williams J.W., Smith M.D., Carlson D.L., Williams C.S., Tweedell K.S., McKinnell R.G. // *Clin. Exp. Metastasis*.– 1990.– Vol.8, № 3.– P. 267-276.
208. Cutaneous mastocytomas in the neotenic caudate amphibians *Ambystoma mexicanum axolotl* and *Ambystoma tigrinum tiger salamander* / Harshbarger J.C., Chang S.C., DeLanney L.E., Rose F.L., Green D.E. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*– 1999.– Vol.125, № 3-4.– P. 187-192.
209. Cytogenetic analysis of triploid renal carcinoma in *Rana pipiens* / Williams J.W., Carlson D.L., Gadson R.G., Rollins-Smith L., Williams C.S., McKinnell R.G. // *Cytogenet. Cell. Genet.*, 1993.– Vol.64, № 1.– P. 18-22.
210. Cytoplasmic microtubules of normal and tumor cells of the leopard frog. Temperature effects / McKinnell R.G., De Bruyne G.K., Mareel M.M., Tarin D., Tweedell K.S. // *Differentiation*.– 1984.– Vol.26, № 3.– P. 231-234.
211. Darlington R.W., Granoff A., Breeze D.C. Viruses and renal carcinoma of *Rana pipiens*. II. Ultrastructural studies and sequential development of virus isolated from normal and tumor tissue // *Virology*.– 1966.– Vol.29, № 1.– P. 149-156.

ных (Haji-Azimi I., 1969, 1973), связь между развитием иммунной системы и возникновением опухолей (Ruben L.N., 1970a,б; Robert J. et al., 1995), а также Ig и Fc-рецепторы на поверхности мембран опухолевых клеток (Coosemans V., Haji-Azimi I., 1986; Du Pasquier L. et al., 1995). С помощью иммунофлуоресцентной микроскопии установлено наличие поверхностных иммуноглобулинов на мембранах малигнизированных лимфоцитов в  $31,7 \pm 11,3$  %, причем IgM-положительные клетки составили  $10,2 \pm 5,9$ %, а IgM- и IgG-позитивные –  $28,9 \pm 4,5$ %,  $32,2 \pm 12,4$ % и  $16,4 \pm 6,8$ % клеток имели на своей поверхности рецепторы соответственно к IgG и IgM, причем лишь  $6,3 \pm 3,1$ % из них содержали рецепторы к двум иммуноглобулинам. Эти данные подтверждаются результатами исследований электрофорерограмм сыворотки крови больных животных в SBS-полиакриламидном геле. Fc-рецепторы обнаружены у  $48,6 \pm 16,6$ % лимфоцитов (Coosemans V., Haji-Azimi I., 1986). Эти данные свидетельствуют о большой гетерогенности популяции опухолевых клеток лимфосаркомы шпорцевых лягушек. L. Du Pasquier et al. (1995) в исследованной ими линии опухолевых клеток не обнаружили продукции иммуноглобулинов, однако на мембранах лимфоцитов были найдены эквивалент CD8<sup>+</sup> и GATAT-3-фактор трансформации. Таким образом, опухолевые клетки по своим иммунологическим характеристикам являлись Т-лимфоцитами, хотя и не экспрессировавшими молекулы 1-го и 2-го классов комплекса гистосовместимости. Авторы отметили аналогию этих клеток с неопластическими лимфоцитами некоторых лейкозов млекопитающих. Три опухоли, изученные ранее в той же лаборатории, различались по экспрессии молекул 1-го и 2-го классов гистосовместимости, причем у одной из них они были ассоциированы с бета-2-макроглобулином. Кроме того, на мембранах клеток этих лимфосарком были обнаружены маркеры Т-клеток – mAbs AM 22, AM 15, mAbsF1F6, RC 47. Опухолевые лимфоциты синтезировали Мус-мРНК, а также IgM-мРНК, хотя ни на поверхности мембраны, ни в цитоплазме опухолевых клеток иммуноглобулины не были выявлены (Robert J. et al., 1994). Обработка культур клеток лимфосаркомы *in vitro* антителами к тимоцит-специфическим молекулам СТХ приводила к ингибированию роста, прекращению размножения клеток, накоплению их в G2/M-фазе клеточного цикла и появлению многоядерности (эндорепродукции) (Robert J. et al., 1997). Изучение апоптоза опухолевых клеток, индуцированного иммунной сывороткой, верифицируемого с помощью проточной цитофотометрии и морфологических критериев при окраске акридином оранжевым

и иммунохимической верификации апоптоз-специфического протеина, выявило наличие апоптотических процессов в клеточных элементах опухоли, также, как и в культурах нормальных спленоцитов, стимулированных конкавалином А. Воздействие амфотерицином В вызывало гибель клеток в культурах путем некроза, а не апоптоза (Horton J. et al., 1998).

Установлено, что резистентность к лимфосаркоме у *X.laevis* развивается только в постметаморфозном периоде, когда имеется сформированный тимус и начинается продукция Т-лимфоцитов. Кроме того, о роли в противоопухолевом иммунитете тимус-зависимых лимфоцитов у шпорцевых лягушек свидетельствуют результаты опытов с тимэктомией на животных разного возраста (Robert J. et al., 1997; Robert J., Cohen N., 1998).

Лимфосаркома *X.laevis* хорошо культивируется *in vitro* (Balls M., Ruben L.N., 1966; Earley E.M. et al., 1995), и к настоящему времени существует несколько перевиваемых линий клеток этой опухоли (Fukui A. et al., 1992; DuPasquier L. et al., 1995).

Без труда удается трансплантация новообразования на *X.laevis* (Balls M., 1964; Ruden L.N., Balls M., 1967; Balls M., Ruben L.N., 1968; Ruben L.N. et al., 1969; Ruben L.N., 1970; Haji-Azimi I., Fischberg M., 1971), а также на некоторых других бесхвостых амфибий (Balls M., 1964). Имеются данные об успешной перевивке лимфосаркомы шпорцевых лягушек тритонам (Ruben L.N., Stevens J., 1970).

Выводы о вирусной этиологии новообразования базируются на положительных результатах трансплантации опухоли здоровым животным бесклеточными филтратами (Balls M., 1965; Haji-Azimi I., 1970a). В связи с этим было высказано предположение о возможности переноса этого заболевания кровососущими насекомыми (Haji-Azimi I., 1970b).

Несмотря на это, вопрос о вирусной природе лимфосарком шпорцевых лягушек нельзя считать окончательно решенным. Причина этого состоит в том, что некоторым авторам удалось изолировать из ткани опухоли особый вид кислотоупорных микобактерий, получивших название *Myc.marium* (Balls M., 1962; Clothier R.H., Balls M., 1973a,б). Введение чистых культур этих бактерий здоровым особям *X.laevis* приводило к индукции у животных инфекционных гранулем. Авторы указывают на неидентичность полученных образований истинным лимфосаркомам, хотя, как отмечал М. Asfari (1988), гистологически они практически не отличимы. Этот исследователь указывает, что с помощью филтратов (пропущен-

190. Brunst V.V., Roque A.L. Tumors in amphibians. I. Histology of a neuroepithelioma in *Siredon mexicanum* // *J. Natl. Cancer Inst.*– 1967.– Vol.38, № 2.– P. 193-204.
191. Bryant S.V. Spontaneous epidermal tumor in an adult newt, *Cynops pyrrhogaster* // *Cancer Res.*– 1973.– Vol. 33, № 3.– P. 623-625.
192. Burns E.R., White H.J. A spontaneous mesenchymal cell neoplasm in the adult newt, *Diemictylus viridescens* // *Cancer Res.*– 1971.– Vol.31, № 6.– P. 826-829.
193. Came P.E., Lunger P.D. Viruses isolated from frogs and their relationship to the Lucke tumor // *Arch. Gesamte Virusforsch.*– 1966.– Vol.19, № 4.– P. 464-468.
194. Cavanee W.K., White R.L. The genetic basic of cancer // *Sci. Am.* - March. – 1995. – P. 50-57.
195. Carcinogenic effect of biscuits made of flour infested with *Tribolium castaneum* in *Bufo regularis* / El-Mofty M.M., Sakr S.A., Osman S.I., Toulan B.A. // *Oncology.*– 1989.– Vol.46, № 1.– P. 63-65.
196. Carcinogenicity testing of black pepper *Piper nigrum* (using the Egyptian toad *Bufo regularis*) as a quick biological test animal / El-Mofty M.M., Soliman A.A., Abdel-Gawad A.F., Sakr S.A., Shwaireb M.H. // *Oncology.*– 1988.– Vol.45, № 3.– P. 247-252.
197. Carcinogenicity of flour infested with *Tribolium castaneum* using the Egyptian toad *Bufo regularis* as a biological test animal / El-Mofty M.M., Osman S.I., Sakr S.A., Toulan B.A. // *Oncology.*– 1988.– Vol.45, № 1.– P. 65-67.
198. Carlson D.L., Sauerbier W., Rollins-Smith L.A., McKinnell R.G. The presence of DNA sequences of the Lucke herpesvirus in normal and Neoplastic kidney tissue of *Rana pipiens* // *J. Comp. Pathol.*– 1994.– Vol.110, № 4.– P. 349-355.
199. Characterization of a *Rana catesbeiana* lectin-resistant mutant of leukemia P388 cells / Nitta K., Ozaki K., Tsukamoto Y., Furusawa S., Ohkubo Y., Takimoto H., Murata R., Hosono M., Hikichi N., Sasaki K. // *Cancer Res.*– 1994.– Vol.54, № 4.– P. 928-934.
200. Characterization of the DNA of herpesviruses associated with Lucke adenocarcinoma of the frog and Burkitt lymphoma of man | Wagner E.K., Roizman B., Savage T., Spear P.G., Mizell M., Durr F.E., Sypowicz D. // *Virology.*– 1970.– Vol.42, № 1.– P. 257-261.

174. Balls M., Ruben L.N. The transmission of lymphosarcoma in *Xenopus laevis*, the South African clawed toad // *Cancer Res.*– 1967.– Vol.27, № 4.– P. 654-659.
175. Barch S.H., Shaver J.R., Wilson G.B. Some aspects of the ultrastructure of cells of the Lucke renal adenocarcinoma // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*– 1965.– Vol. 126, № 1.– P. 188-203.
176. Beer G.R. Embriology and evolution.– Oxford: University Press, 1930.
177. Bentley P.J., Cobb F.R. Neurohypophyseal hormone-like activity of oat-cell carcinoma: actions on the toad bladder // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*– 1967.– Vol. 27, № 12.– P. 1746-1748.
178. Biggs P.M. Oncogenic herpesvirus infections of animals // *J. Clin. Pathol. Suppl. R. Coll. Patho.*– 1972, № 6.– P. 65-72.
179. Biologic and morphologic properties of a new ascites cell line derived from a Lucke renal adenocarcinoma-bearing *Rana pipiens* / Kucera L.S., Leake E.S., Edwards I.J., Wright M.J. // *J. Reticuloendothel. Soc.*– 1977.– Vol.22, № 4.– P. 349-362.
180. Bishop J.M. Enemies within: the genes of retrovirus oncogenes // *Cell.*– 1981.– Vol.23, № 1.– P.5-6.
181. Bock W. Cancer: a reactive mechanism in order to save life // *Med. Hypothesis.*– 1989.– Vol.30.– P.245-257.
182. Borst M. Lehre von den Geschwulsten.– Wiensbaden, 1902.
183. Bosh T.G., David C.N. Growth regulation in hydra relationship between epithelial cell cycle, length and growth rate // *Bid. Rev.*– 1984.– Vol.104. P. 161.
184. Breedis Ch. Induction of accessory limbs and of sarcoma in the newt // *Cancer Res.*– 1952, № 12.– P.861.
185. Brien P. Etude d Hydra pirardi nov. spec. Origin et repartition des Nematocistls. Gametogenese. Involution postgametique. Evolution reversible des cellules interstitiens // *Bull. Biol. France et Belg.*– 1961.– Vol.95, № 2.– P.301-363.
186. Briggs R.W. Tumor induction in *Rana pipiens* tadpoles // *Nature.* – 1940. - № 29. – P. 146.
187. Brockes J.P. Amphibian limb regeneration: rebuilding a complex structure // *Science*, 1997.– Vol.276, № 5309.– P. 81-87.
188. Brockes J.P. Regeneration and cancer // *Biochim. Biophys. Acta.*– 1998.– Vol. 1377, № 1.– P.11-11.
189. Brunst V.V., Roque A.L. A spontaneous teratoma in an axolotl *Siredon mexicanum* // *Cancer Res.*– 1969.– Vol. 29, № 1.– P. 223-229.

ных через фильтры с диаметром пор 0,22 мк) и ультрацентрифугатов (при 20000 об./мин.) удается вызвать лимфосаркомы у шпорцевых лягушек вне зависимости от того, использован ли материал из исходной «опухоли» или из гранулем, полученных введением микобактерий. На основании этих данных автор пришел к выводу, что лимфосаркома *X.laevis* в действительности представляет собой не истинную неоплазму, а инфекционную гранулему. Еще более определенно эта точка зрения высказана в его совместной работе с С.Н. Thiebard (1988). В этой публикации авторы приводят литературные данные (Vobel J., Du Pasquer L., 1977) и результаты собственных исследований (Thiebard С.Н., 1983) по трансплантации «лимфосарком» в бластоцель развивающихся эмбрионов южноафриканских когтистых жаб с использованием цитогенетических и иммунологических маркеров. Во всех этих опытах генотип и фенотип «опухоли» соответствовал генотипу и фенотипу организма-реципиента. Эти эксперименты чрезвычайно интересны с точки зрения вопроса об этиологии новообразований у амфибий, однако, к большому сожалению, до настоящего времени указанные данные не были проверены другими исследователями. Не исключено, что разные авторы под термином «лимфосаркома» описывали различные по своей природе патологические процессы.

У тритонов (*Tr.viridescens*, *Tr.pyrrhogaster*) имеется патологическое поражение, получившее название «висцеральной опухоли» (Inoue S., 1954; Inoue S., Singer M., 1963, 1970а,б). Многие авторы отмечают большое сходство патологии этого заболевания с вышеописанной лимфосаркомой шпорцевых лягушек (Nadji-Azimi I., Fischberg M., 1968, 1967; Ruben L.N., Stevens J., 1970; Clothier R.H., Balls M., 1973). Причиной этого заболевания служат кислотоупорные микобактерии, сходные по биологии с туберкулезными. Введение этих микобактерий, выделенных из органов больных животных, вызывает образование соответствующих изменений в паренхиматозных органах, прежде всего в печени и в селезенке (Inoue S. и соавт, 1965). Большое морфологическое и биологическое сходство этих поражений с наблюдаемыми при «лимфосаркоме» *X.laevis*, а также указанные данные об этиологии последней свидетельствуют в пользу мнения М. Asfari о грануломатозной природе этого опухолеподобного поражения и о возможной роли микобактерий в возникновении заболевания.

Другим новообразованием, имеющим, по всей вероятности, вирусную этиологию, являются эпителиомы кожи альпийских и японских тритонов (Cosgrow G.E., 1972; Duryee W.R., 1972; Briant

S.V., 1973). У *Tr.alpestris* такие опухоли, по-видимому, впервые наблюдали Ch. Champу и M. Champу (1935), а также G. Matz (1967). Новообразования имели базально-клеточное происхождение, обладали инфильтрирующим ростом и характеризовались высокими митотическими показателями. Без особых трудностей авторам удалась перевивка на здоровых животных.

У тритонов, обитающих в центральной Японии (*Synops rughogaster*), в 2,8% случаев встречались папилломатозные опухоли эпидермиса (Pfeiffer C.J. et al., 1979). По данным M. Asashima et al. (1982), исследовавших выборку в 13613 особей в течение 1980-1981гг., новообразования значительно чаще встречаются летом (в этот период ими поражены от 1,93 до 5,45% особей), чем в другое время года (опухолы встречаются у 0,19-0,5% особей). Отмечено, что в южных областях Японии они встречаются значительно реже, их частота в этих районах составляет от 0 до 0,27%. Это новообразование хорошо изучено морфологически, в том числе и с применением метода электронной микроскопии (Pfeiffer C.J. et al., 1979, 1989; Asashima M. et al., 1982). Исследования ультраструктуры опухоли позволили выявить расширение межклеточных пространств, гиперпластические изменения зернистого слоя эпидермиса, вздутие ЭПС, альтеративные изменения и увеличение числа пигментных включений (наряду с уменьшением числа меланофоров в субдермальном и базальном слоях), изменение конфигурации клеток (появление выпячиваний), беспорядочное расположение микрогребешков на клеточной поверхности, увеличение содержания муцина и вакуолизацию в цитоплазме клеток. Ни в одном из этих случаев инфильтративный рост не был обнаружен. Очевидно, что данные папиллярные разрастания не являются истинными неоплазмами. В цитоплазме клеток удалось верифицировать вирусные частицы, однако их содержание в клетках опухолей сильно варьирует. В одних случаях они выявляются в 40% опухолей (Pfeiffer C.J. et al., 1989), по данным других авторов – лишь в единичных клеточных элементах единственного новообразования (Asashima M. et al., 1982). Вместе с тем известно, что эти вирусные частицы никогда не встречаются ни в коже нормальных животных, ни в препаратах из неизмененных участков тканей, окружающих папиллому (Pfeiffer C.J. et al., 1979). Этим находкам авторы приписывают этиологическую роль, причем большое значение придается разнообразным экзогенным факторам (температура среды, состав воды, диета и др.), служащим для активации вируса и, таким образом, играющим промоторную функцию в развитии новообразования.

161. Ardelt W., Mikulski S.M., Shogen K. Amino acid sequence of an anti-tumor protein from *Rana pipiens* oocytes and early embryos. Homology to pancreatic ribonucleases // *J. Biol. Chem.*– 1991.– Vol. 266, № 1.– P. 245-251.
162. Arffmann E., Glavind J. Studies by the newt test on carcinogenic properties of rats // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*– 1967.– Vol. 70, № 2.– P. 185-195.
163. Asashima M., Meyer-Rochow V.B. Papilloma in *Hynobius lichenatus* Boulenger 1883 Amphibia, Urodela // *Z. Mikrosk. Anat. Forsch.*– 1988.– Vol. 102, № 5.– P. 756-759.
164. Asfari M. Mycobacterium-induced infectious granuloma in *Xenopus*: histopathology and transmissibility // *Cancer Res.*– 1988.– Vol. 48, № 4.– P. 958-963.
165. Asfari M., Thiebaud C.H. Transplantation studies of a putative lymphosarcoma of *Xenopus* // *Cancer Res.*– 1988.– Vol. 48, № 4.– P. 954-957.
166. Aubertin A.M., Guir J., Kirn A. The inhibition of vaccinia virus DNA synthesis in KB cells infected with frog virus 3 // *J. Gen. Virol.*– 1970.– Vol. 8, № 2.– P. 105-111.
167. Balls M. Benzpyrene-induced tumours in the clawed toad, *Xenopus laevis*, *Experientia*, 1964.– Vol.20, № 3.– P. 143-145.
168. Balls M. Lymphosarcoma in the South African clawed toad, *Xenopus laevis*: a virus tumor // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*– 1965.– Vol.126, № 1.– P. 256-273.
169. Balls M. Spontaneous neoplasms in Amphibia: a review and description of six new cases // *Cancer Res.* – 1962. – Vol. 22, № 10. - P. 1142 – 1154.
170. Balls M., Clothier R.H. Spontaneous tumours in amphibia. A review // *Oncology.*–1974.– Vol.29, № 6.– P. 501-519.
171. Balls M., Ruben L.N. A review of the chemical induction of neoplasms in amphibia // *Experientia.*– 1964.– Vol. 20, № 5.– P. 241-247.
172. Balls M., Ruben L.N. Cultivation in vitro of normal and neoplastic cells of *Xenopus laevis* // *Exp. Cell. Res.*– 1966.– Vol. 43, № 3.– P. 694-695.
173. Balls M., Ruben L.N. The induction of lymphosarcoma in *Xenopus laevis* by cancerous and normal tissues of *Rana pipiens* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*– 1965.– Vol.126, № 1.– P. 274-288.

150. Allografts of tumor nuclear transplantation embryos: differentiation competence / Lust J.M., Carlson D.L., Kowles R., Rollins-Smith L., Williams J.W. 3d, McKinnell R.G. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.– 1991.– Vol.88, № 15.– P. 6883-6887.
151. Alpha-ecdysone, a new bracken fern factor responsible for neoplasm induction in the Egyptian toad *Bufo regularis* / El-Mofty M., Sadek I., Soliman A., Mohamed A., Sakre S. // Nutr. Cancer.– 1987.– Vol.9, № 2-3.– P. 103-107.
152. A new cell line XTY from a tumor of *Xenopus laevis* / Fukui A., Tashiro A., Koyama H., Iwamura Y., Asashima M. // Experimentia.– 1992.– Vol.48, № 1.– P. 87-91.
153. A new transmissible disease in the South African clawed toad, *Xenopus laevis* / Ruben L.N., Balls M., Stevens J., Rafferty N.S. // Oncology.–1969.– Vol.23, № 3.– P. 228-237.
154. Anders F. Contribution of the Gordon-Gross wing melanoma system to the present concept of neoplasia // Pigment Cell Research.– 1991.– № 3.– P. 7-29.
155. Anderson N.G. Evolutionary significance of virus infection // Nature.– 1970.– Vol. 96, № 3.– P. 750-761.
156. Antibody cross-linking of the thymocyte-specific cell surface molecule CTX causes abnormal mitosis and multinucleation of tumor cells / Robert J., Brown D.M., Pasquier L.D., Cohen N. // Exp. Cell. Res.– 1997.– Vol.235, № 1.– P. 227-237.
157. Antitumor activity of egg lectin from frog. I. Inhibitory effects of egg lectins from *Rana Japonica* and *Rana catesbiana* on growth of Ehrlich solid tumor mice / Sasaki K.I., Saitoh M., Kawauchi H., Takayanagi G. // Nippon Yakurigaku Zasshi. 1977.– Vol.73, № 5.– P. 571-578.
158. Anver M.R. Amphibian tumors: a comparison of anurans and urodeles // Vivo. – 1992. – Vol. 6, № 4.– P. 435-437.
159. Apoptosis and the cell cycle in *Xenopus laevis*: PHA and PMA exposure of Splenocytes / McMahan R., Johnson R.O., Ruben L.N., Clothier R.H. // Immunol. Lett.– 1999; Vol. 70, № 3.– P. 179-183.
160. Apoptosis-specific protein (ASP) identified in apoptotic *Xenopus thymus* tumor cells / Horton J., Milner A., Horton T., Ritchie P., Gascoyne D., Hewson T., Hammond E., Gregory C., Grand R. // Dev. Immunol.– 1998.– Vol.5, № 4.– P. 333-348.

Папилломы способны подвергаться спонтанному обратному развитию (Asashima M. et al., 1982), которое может быть также вызвано иррадиацией ультрафиолетовыми лучами (в дозе 42 микрорентгена на квадратный сантиметр кожи в день). Редукция опухоли происходит через 4 недели после начала облучения (Ока К. et al., 1992). При гистологическом исследовании отмечались вакуолизация и некроз клеток эпителия, составляющего папиллому. Исследование действия на новообразования различных температурных условий содержания животных показало ускорение их роста при температуре 10° и 13°С и ослабление при 4, 25, 30°С, причем эффект этого воздействия проявлялся лишь через 10 недель после начала опыта (Asashima M. et al., 1985). Морфологическое исследование выявило отличия в структуре папиллом, растущих при разных температурах. При температуре 4°С наблюдались увеличение пигментного слоя и прорастание клеток эпидермиса в дерму, чего никогда не происходило в более теплых условиях. Митотический индекс клеток папилломы при температуре = 4, 25, 30°С был ниже, чем в нормальном эпидермисе, но при t = 13 и 10° С этот показатель повышался в три раза по сравнению с нормальной тканью. Исследование белкового состава новообразований, растущих при разных температурах с помощью метода гель-электрофореза, выявило отсутствие 9 белков, имеющих в форерограммах эпидермиса в норме. В опухолях, развивающихся на животных, содержащихся при температуре = 10°С, выявлено 3 специфических белка, отсутствующих в образцах нормальной ткани. Один из этих специфических белков исчезал при понижении температуры до 4°С. Таким образом, регрессирующие под влиянием температурных условий вирусные папилломы подвергаются глубоким гистологическим и биохимическим изменениям (Asashima M. et al., 1989). По мнению авторов, эти данные свидетельствуют о большой роли инсоляции вместе с другими факторами внешней среды, такими как, например, температурные условия, в сезонных колебаниях поражаемости тритонов папиллярными образованиями.

Помимо папиллом, у тритона *Synops rughogaster* встречается еще одна своеобразная опухоль, гистологически представляющая собой лейомиому из гладких мышц стенки желудка. Эти новообразования в некоторых популяциях встречаются очень часто. Например, С.И. Pfeiffer, М. Asashima (1990) обнаружили их у 90 из 700 исследованных животных. Электронно-микроскопически в клетках опухолей, помимо изменений, характерных для соответствующих новообразований млекопитающих и человека – вакуолиза-

ции цитоплазмы, увеличения количества коллагена и уменьшения числа миофибрилл – было установлено присутствие в цитоплазме вирусоподобных частиц. Впрочем, последняя находка отмечена в клетках далеко не всех опухолей, и ее этиологическое значение нельзя считать доказанным.

Из числа казуистических случаев нужно упомянуть о гормонально-активной панкреатической карциноме у *R. nigromaculata*, секретировавшей соматостатин и инсулин, в цитоплазме клеток которой при ультраструктурном исследовании были обнаружены частицы вирусов (Mazahito P. et al., 1995)

Помимо перечисленных, предполагалась вирусная этиология еще нескольких новообразований у земноводных: аденом каротидных желез настоящих жаб (*Bufo marinus*) (Stolk A., 1957), саркомы жировых тел с имплантационными метастазами в легкие у *R. pipiens*, найденной в штате Висконсин (Rose B., 1952; Роуз Б., 1953), эпителиом кожи кубинских лягушек [цит. по Е.А. Финкельштейну, 1964]. Данные об этих новообразованиях скудны и представлены единичными публикациями, в связи с чем трудно сделать окончательное заключение о роли вирусов в их возникновении.

Что касается попыток экспериментального воспроизведения опухолей у земноводных онкогенными вирусами то, за исключением аденокарциномы кожи леопардовых лягушек и лимфосаркомы южноафриканских когтистых жаб, они очень малочисленны. Г.Я. Свет-Молдавский с соавт. (1966) получили отрицательный результат при введении вируса саркомы кур Роуза (штамма Шмидт-Рупин) *R. nigromaculata* и жерлянкам. По мнению авторов, это связано с пойкилотермностью животных и отсутствием оптимальных условий для развития вируса теплокровных.

Говоря об экспериментальном воспроизведении опухолей амфибий биологическими агентами, нельзя не назвать экспериментов с введением животным нуклеиновых кислот. Е. Caverini, Т. Zavanella (1968, 1974), Т. Zavanella et al. (1968) вводили здоровым животным ДНК и РНК из нормальных и опухолевых тканей тритонов в фосфатном буфере (рН=7) в дозе 2-4 мг/мл. На месте введения наблюдалось развитие метастазирующих меланом. Впрочем, введение тритонам растворителя приводило к аналогичному результату. А. Stolk (1960, 1961), вводя *T. alpestris* ежедневно в течение 9 дней 0,1 мл 5%-ного раствора ДНК из спермиев сельди, получил аденокарциномы кишечника через 40 дней после начала опыта. Эти результаты аналогичны тем, которые автор получил на рыбе *Aequedens maroni*.

135. Худoley В.В. Восприимчивость к опухолевому росту в эволюционном ряду и связь ее с факторами наследственности, изменчивости и естественного отбора // Тр. / НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Конф. молодых ученых-онкологов: Тез. докл.– Л., 1974.– С. 73-74.
136. Худoley В.В. Экологическая онкология // Природа.– 1992.– № 6.– С. 31-44.
137. Худoley В.В. Нерешенные вопросы и перспективы сравнительной онкологии // Вопр. онкологии.– 1992.– № 10-11-12.– С. 1345-1355.
138. Худoley В.В. Эволюция, экология и рак // Эксперим. онкология.– 1993.– Т. 15, № 2.– С. 3-8.
139. Шабад Л.М. Очерки экспериментальной онкологии.– Л., 1947.
140. Шабад Л.М. Предрак в экспериментально-морфологическом аспекте.– М., 1967.
141. Шабад Л.М. Методы определения и изучения бластомогенности химических веществ.– М., 1970.
142. Шапот В.С. О происхождении эмбриональных черт неоплазии и прогрессии опухолей // Архив патологии.– 1977.– Т. 39, № 1.– С. 3-11.
143. Шварц С.С. Эволюционная биология // Вестник АМН СССР.– 1974.– № 9.– С. 11-12.
144. Шишкин М.А., Макридин В.П. Палеопатологические и палеотератологические исследования // Совр. палеонтолог. методы, направления, проблемы, практ. приложение.– М., 1998.– С. 219-229.
145. Шмальгаузен И.И. Организм как целое в индивидуальном и историческом развитии.– М., 1938.
146. Шредерс В.Д. Опухоли у рыб. Материалы к сравнительной патологии: Дис.– СПб, 1907.
147. Щелкунов С.И. Цитологический и гистологический анализ развития нормальных и малигнизированных структур.– Л., 1971.
148. Эренпрайс Я.Г. Ядро раковой клетки.– Рига, 1971.
149. Adriamycin-induced neoplastic lesions in the Egyptian toad *Bufo regularis* / El-Mofty M.M., Khudoley V.V., Sakr S.A., Osman SI, Toulan BA // Oncology.– 1991.– Vol.48, № 2.– P. 171-174.

123. Хромосомные aberrации – дополнительный маркер малигнизации при онкоморфологических исследованиях / Аничков Н.М., Мамаев Н.Н., Мамаева С.Е., Скрипник С.В. // Архив патологии.– 1986.– № 6.
124. Худoley В.В. Индукция опухолей печени нитрозаминами у аквариумных рыб (*Lebistes reticulatus*) (гуппи) // Вопр. онкологии.– 1971.– Т. 17, № 12.– С. 67-72.
125. Худoley В.В. Опухолевый рост у амфибий // Успехи совр. биологии.–1976.– Т. 81, № 2.– С.306-318.
126. Худoley В.В. Сравнительный анализ опухолевого роста// Журн. общ. биологии.– 1976.– Т. 37, № 2.– С. 242-254.
127. Худoley В.В. Морфологические изменения в печени рыб (*Lebistes reticulatus*) при введении диэтил- и диметилнитрозаминов // Вопр. онкологии.– 1973.– Т. 19, № 1.– С. 88-94.
128. Худoley В.В. Опыт изучения действия некоторых нитрозаминов на низших позвоночных // Канцерогенные N-нитрозосоединения. Действие, синтез, определение.– Таллин, 1975.– С. 109-111.
129. Худoley В.В., Сиренко О.А. Опухолевый рост у моллюсков // Успехи совр. биологии.– 1977.– Т. 84, № 1 (4).– С. 128-137.
130. Худoley В.В. Зависимость между дозой N-диметилнитроамина и его онкогенным эффектом у травяных лягушек: новый объект экспериментальной онкологии // Бюл. эксперим. биологии и медицины.– 1981.– Т. 92, № 8.– С. 71-73.
131. Худoley В.В. Роль возраста в N- нитрозодиметиламин и N-диметилнитрамин-индуцированном канцерогенезе у *Rana temporaria* L. Amphibins // Вопр. онкологии.– 1981.– Т. 27, № 10.– С. 67-71.
132. Худoley В.В., Боговский С.П. Опухоли гидробионтов и мониторинг канцерогенных загрязнений водной среды // Успехи совр. биологии.– 1982.– Т. 93, № 3.– С. 466-472.
133. Худoley В.В. Филогенез и онкогенез // Природа.– 1978.– № 5.– С. 114-120.
134. Худoley В.В., Плисс Г.Б. Онкогенез и канцерогенные факторы у беспозвоночных и низших позвоночных животных // Эколог. прогнозирование.– М., 1979.– С. 167-185.

Конечно, все эти данные требуют подтверждения и углубленного изучения, без которого их интерпретация затруднена. Можно предположить, что в подобных случаях иницирующим опухолевый рост агентом может служить латентный вирус, тем более, что именно для вирусного онкогенеза характерен короткий латентный период развития опухоли, наблюдавшийся в опытах Stolk.

У лягушек описаны карциномы легких, в возникновении которых предполагается участие трематод (Duryee W.R., 1965). Однако В.Н.Манских (2004), проведя патоморфологические исследования более 600 особей из популяции бесхвостых амфибий (*Rana arvalis* и *Bufo bufo*), тотально пораженной легочным гельминтозом, ни в одном случае не обнаружил опухолей легких. Гистологически удавалось верифицировать лишь небольшие воспалительные изменения.

Введение эмбрионов в полость тела аксолотля приводило к развитию тератоидных образований, а в некоторых случаях даже тератокарцином. Имплантация икринок в полость тела лягушек приводила к образованию инфекционных гранул из-за инфицирования материала разнообразными микроорганизмами. Ранее такие образования принимали за настоящие бластомы (см. Н.Н. Петров, 1947).

#### **§ 4. Бластоматозный рост у амфибий: общеонкологические и эволюционные аспекты**

Как видно из предыдущего изложения, к настоящему времени накоплен богатейший материал, свидетельствующий об интенсивном и разностороннем изучении опухолевого роста у земноводных. Бросается в глаза большое разнообразие тематики этих работ, выполненных с применением современных методов исследований. Можно сказать, что практически все основные существующие к настоящему времени направления биологии опухолей представлены работами, выполненными на материале новообразований у земноводных. Вместе с тем нельзя не отметить резкий контраст между разнообразием тематики и скудностью работ, посвященных каждой отдельной теме, которые представлены, как правило, единичными публикациями, вышедшими из одной лаборатории. Это обстоятельство создает большие трудности для оценки имеющегося материала из-за отсутствия проверочных работ, проведенных другими исследователями.

Исследование спонтанных опухолей амфибий, которое ведет свое начало от казуистического наблюдения С.Е. Eberth (1868), позволило накопить к настоящему времени данные, на основании которых уже правомочно сделать некоторые определенные выводы.

Прежде всего, нужно подчеркнуть большое разнообразие локализаций и гистогенеза новообразований земноводных, отмеченное еще В.В. Худолеем (1976). У амфибий неоплазмы встречаются в первую очередь в коже, далее по частоте следуют соединительно-тканые опухоли и гемобласты, а также бластомы почек и гонад. Намного реже поражаются новообразованиями печень, разнообразные эндокринные железы и нервная система, а в некоторых органах, как, например, в желудке и мочевом пузыре, до настоящего времени спонтанных опухолей не найдено. Соответственно этому распределяются новообразования и по гистогенетическим группам. Наиболее часты опухоли из тканей эпидермального происхождения, гистологически представленные папилломами, плоскоклеточными карциномами различной степени дифференцировки и аденокарциномами придатков кожи, а также новообразования из тканей внутренней среды – гемобласты и саркомы разнообразного строения. Нередки новообразования целонефродермального происхождения (опухоли почек и гонад). Что касается нейрогенных опухолей, то здесь, за редкими исключениями, преобладают пигментные новообразования, достигающие очень большого разнообразия, соответствующего разнообразию хроматофор у земноводных. Вообще, на примере опухолевого роста у амфибий подтверждается, по-видимому, всеобщее правило, согласно которому уровень эволюционного развития органической системы, в первую очередь, многообразие дифферонов, которыми представлены ткани данного организма, находит непосредственное отражение в широте спектра развивающихся у него опухолей (см. главу 2). Утверждение В.В. Худолея (1976) о большом разнообразии новообразований у бесхвостых амфибий, нежели у хвостатых, исходя из приведенного обзора, никак нельзя назвать очевидным. У бесхвостых земноводных до настоящего времени не обнаружен целый ряд спонтанных новообразований, найденных у хвостатых. К таковым относятся: нейроэпителиома, менингиома, мастоцитома, мезенхиматома и др. Исходя из теоретических предпосылок, значительных различий числа гистологических и гистогенетических форм новообразований у Anura и Caudata ожидать не приходится, поскольку количество индифференцируемых дифферонов у этих животных существенно не отличается. Значительно большее, чем у хвостатых, число видов

108. Студицкий А.Н. Тканевая регуляция и ее биологическое значение // Архив анатомии, гистологии, эмбриологии.– 1964.– Т. 49, № 1.– С. 29-49.
109. Студицкий А.Н. Некоторые вопросы биологической теории рака // Журн. общ. биологии.– 1962.– Т. 23.– С. 176-192.
110. Тимофеев-Ресовский Н.В., Яблоков Н.В., Воронцов Н.Н. Краткий очерк теории эволюции.– М., 1969.
111. Тимофеевский А.Д. Эксплантация опухолей человека.– М., 1947.
112. Токин Б.П. Рост опухолей и регенерация – процессы антагонистические.– М.: ДАН СССР, 1940.– Т. 29, № 8-9.– С. 631-633.
113. Токин Б.П. Общая эмбриология.– Л., 1970.
114. Турусов В.С. Опухоли лабораторных животных в сравнительном аспекте // Пробл. эксперим. онкологии и лейкозов человека и животных / Под ред. Л.М. Шабада, Н.Н. Блохина.– М., 1979.– С. 85-90.
115. Тюзе О. Происхождение половых клеток и гаметогенез у губок // Происхождение и развитие половых клеток в онтогенезе позвоночных и некоторых групп беспозвоночных / Под ред. П.Г. Светлова.– Л., 1968.
116. Уоддингтон К.Х. Организаторы и гены: Пер. с англ.– М., 1947.
117. Финкельштейн Е.А. Опухолевый рост у беспозвоночных и низших позвоночных животных // Успехи совр. биологии.– 1944.– Т. 17, № 3.– С. 320-348.
118. Финкельштейн Е.А. Материалы к сравнительной онкологии позвоночных // Тр. / 3-й Всесоюз. конф. патологоанатомов.– Харьков, 1961.– С. 39-45.
119. Финкельштейн Е.А. О некоторых закономерностях распределения опухолей в классе рыб // Успехи совр. биологии.– 1962.– Т. 53, № 2.– С. 203-236.
120. Финкельштейн Е.А. Земноводные и экспериментальная онкология // Архив патологии.– 1964.– Т. 26, № 8.– С. 14-20.
121. Фулдс Л. Некоторые общие принципы развития опухолей // Тр. / 8-го междунар. противоракового конгр.– М.-Л., 1963.– Т. 4.– С. 337-340.
122. Хлопин Н.Г. Гистогенез опухолевых тканей в свете экспериментально-гистологического анализа // Злокачественные опухоли / Под ред. Н.Н. Петрова.– Л., 1947.– С. 94-108.

92. Роничевская Г.М. Проблемы цитогенетики злокачественного роста.– Новосибирск, 1977.
93. Рухов Н.Г., Финкельштейн Е.А. Влияние введения бластомогенных веществ в мягкие ткани хвостатых амфибий // Архив патологии.– 1948.– Т. 10, № 2.– С. 11-18.
94. Рыков В.А. Опухолевое поле // Архив патологии.– 1981.– № 10.– С. 66-69.
95. Рыков В.А. Морфологические изменения эпителия вокруг ракового узла в гортани // Вопр. научно-практ. оториноларингологии.– Новокузнецк, 1981.– С. 12-15.
96. Рыков В.А. Морфо- и гистогенез рака почки в свете теории опухолевого поля // Акт. пробл. нефрологии и урологии.– Л., 1982.– С. 40-43.
97. Рыков В.А. О морфо- и гистогенезе опухолей // Акт. вопр. медицины в Кузбассе.– Новокузнецк, 1984.– С. 253-255.
98. Рыков В.А., Каньшина Н.Ф. О морфологии ранних форм рака желудка на материале гастробиопсий и операций // Вопр. клин. и эксперим. онкологии.– Новокузнецк, 1982.– С. 45-48.
99. Саркисов Д.С. Очерки по структурным основам гомеостаза.– М., 1977.
100. Свет-Молдавский Г.Я., Трубченникова Л.Н., Равкина Л.И. Патогенность куриной саркомы для амфибий и рептилий // Вопр. вирусологии.– 1966.– № 6.– С. 702-706.
101. Свирновский А.И. Биологическое значение противоопухолевой активности регенерирующей ткани // Журн. общей биологии.– 1981.– Т. 42, № 3.– С. 409-416.
102. Северцов А.Н. Морфологические закономерности эволюции.– М.-Л., 1934.
103. Скулачев В.П. Старение организма – особая биологическая функция, а не результат поломки сложной живой системы: биохимическое обоснование гипотезы Вейсмана // Биохимия.– 1997.– Т. 62.– С. 1394-1399.
104. Скулачев В.П. Феноптоз: запрограммированная смерть организма // Биохимия.– 1999.– Т. 64.– С. 1679-1688.
105. Сойфер В.Н. Международный проект «Геном человека // С.О.Ж.– 1998.– № 12.– С. 4-12.
106. Сотников С.С. Морфогенез систем нейронов в культуре ткани повторяет эволюцию простых нервных систем // Морфология.– 1999.– Т. 115, № 2.– С. 3-10.
107. Струков А.И., Хмельницкий О.К., Петленко В.П. Морфологический эквивалент функции.– М., 1983.

бесхвостых земноводных, у которых описаны опухоли, объясняется более частым использованием животных последней систематической группы как экспериментальных моделей в разнообразных биологических исследованиях. Более обоснованным представляется вывод этого автора, согласно которому наблюдается увеличение многообразия локализаций и гистогенетических форм новообразований у амфибий по сравнению с рыбами. Определенную роль здесь, видимо, играет расширение спектра экологических связей вследствие того, что первая группа животных ведет полуводный образ жизни и занимает две среды обитания. При этом происходит увеличение внешних воздействий на различные ткани и органы, а именно мера этого воздействия на данную тканевую систему является важнейшим фактором, влияющим на частоту новообразований, гистогенетически связанных с данной тканью. Поэтому, как и у животных других систематических групп, у земноводных наибольшее число спонтанных новообразований приходится на покровные эпителиальные ткани и ткани внутренней среды, ибо эти тканевые системы обладают наибольшей морфогенетической пластичностью и именно на них направлено наибольшее экзогенное и эндогенное канцерогенное воздействие.

Что касается общего числа опухолей у амфибий, то, несмотря на противоположные указания многих авторов, нет достаточно убедительных данных о большей поражаемости земноводных по сравнению с рыбами и меньшей – с рептилиями. К большому сожалению, большая часть имеющейся в литературе информации по статистике самопроизвольных новообразований у амфибий является малоприменимой для точных сравнительных исследований. Однако имеющиеся данные позволяют обнаружить здесь те же закономерности таксономического распределения частот опухолей, какие были обнаружены в других классах позвоночных. Новообразования обнаружены во всех исследованных в онкологическом отношении систематических группах земноводных. Как и в классе костистых рыб, у амфибий неоплазмы более или менее равномерно распределены между главнейшими отрядами; отдельные семейства, напротив, поражаются опухолями крайне неравномерно. Так, у хвостатых земноводных наиболее часто поражаются неоплазмами представители семейства саламандровых, а у бесхвостых – настоящие и шпорцевые лягушки (Худолей В.В., 1976). Вместе с тем у представителей семейства настоящих жаб новообразования встречаются настолько редко, что некоторые авторы (Кобзарь Г.Т. и Карлова С.А., 1984) не смогли обнаружить их при популяционных

исследованиях. Указанное явление представляет собой всеобщую закономерность, подробно рассмотренную в главе 4. Причины такого характера таксономического распределения поражаемости опухолями до настоящего времени остаются неясными (Худолей В.В., 1993). Наиболее вероятное предположение о связи этого феномена с изменчивостью организмов в целом справедливо и для земноводных, однако, как и по отношению к другим позвоночным, для конкретизации этой слишком общей гипотезы требуются соответствующие целенаправленные исследования. Нужно отметить, что изучение спонтанных опухолей у амфибий является очень важным для решения данной проблемы, хотя необходимо проделать большую работу по уточнению и, главным образом, обеспечению сравнимости данных о частотах самопроизвольных новообразований у различных видов земноводных.

Относительно экспериментальных неоплазм необходимо отметить, что в исследовании последних до настоящего времени преобладает этиологическое направление, целью которого является расширение списка агентов, способных индуцировать опухоли у земноводных. В этом направлении достигнуты значительные успехи и сейчас не только отвергнуты сомнения в принципиальной возможности воспроизведения экспериментального онкогенеза у амфибий blastomогенными ПАУ, но и установлено канцерогенное действие ряда разнообразных химических соединений – гормонов, нитрозаминов, тяжелых металлов и др. Представляет большой теоретический и практический интерес заключение Г.Б. Плисс, В.В. Худолея (1979), согласно которому соединения, канцерогенные для млекопитающих, далеко не всегда оказываются таковыми в экспериментах с низшими животными, в том числе и с земноводными, что обусловлено различиями их организации и метаболизма. Однако далеко не все соединения достаточно обосновано причислены этими авторами к группе веществ, обладающих blastomогенным эффектом по отношению к амфибиям. Так, например, нет достаточно убедительных данных о канцерогенном действии красителей судана-3 и шарлах-рота, поскольку атипические разрастания эпителия, вызываемые воздействием этими соединениями как у земноводных, так и у млекопитающих, не являются бесспорным проявлением опухолевого роста. Большие сомнения вызывают многие данные, полученные в александрийской лаборатории, о которых шла речь в § 3 настоящей главы. Вместе с тем представляет большой интерес обнаружение канцерогенного действия на амфибий нитрозосоединений, причем в этом случае, как и в экспериментах с

78. Носалевич О.М. К вопросу о гистологическом определении степени злокачественности рака // Архив патологии.– 1948.– Т. 10, № 2.– С. 53-59.
79. Окулов В.Б., Зубова С.Г. Адаптивная реакция клетки как основа прогрессии опухолей // Вопр. онкологии.– 2000.– № 5.– С. 505-512.
80. Оно С. Генетические механизмы прогрессивной эволюции.– М., 1973.
81. Перельмутер В.М. Роль иммунных реакций в малигнизации // Актуальные проблемы современной онкологии. – Томск, 1983. – С. 47-51.
82. Петров Н.Н. Краткий очерк сравнительной патологии опухолей человека и животных.– Л., 1941.
83. Петров Н.Н. Общее учение об опухолях (патология и клиника).– СПб, 1910.
84. Петров Н.Н. Распространение опухолей в живой природе // Злокачественные опухоли.– Л., 1947.– Т. 1, ч. 1.– С. 8-37.
85. Петров Н.Н. Руководство по общей онкологии.– Л., 1961.
86. Плисс Г.Б., Худолей В.В. Аквариумные рыбы как новая модель экспериментальной онкологии // 5-й съезд онкологов УССР: Сб. статей.– Запорожье, 1975.– С. 40-41.
87. Поглазов А.Б., Шукинин Н.Н. Плазмиды Ti Agrobacterium tumifaciens и их роль в возникновении опухолей у растений // Молекуляр. биология.– 1980.– Т. 14, № 4.– С. 725-733.
88. Погосянц Е.Е. Круглоклеточная трансмиссивная саркома собак – опухоль, уникальная в цитогенетическом отношении // Пробл. эксперим. онкологии и лейкозов человека и животных / Под ред. Л.М. Шабада, Н.Н.Блохина.– М., 1979.– С. 43-48.
89. Пожарисский К.М. Успехи экспериментальной онкологии и проблемы изучения морфогенеза опухолей // Архив патологии.– 1975.– Т. 37, № 4.– С. 82-92.
90. Проблемы эволюции семейства макроглобулинов человека и животных / Зорин Н.А., Жабин С.Г., Лыкова О.Ф., Белогорлова Т.И., Чирикова Т.С. // Журн. эвол. биохимии и физиологии.– 1992.– № 4.– С. 25-27.
91. Райхлин Н.Т., Райхлин А.Н. Регуляция и проявления апоптоза в физиологических условиях и опухолях // Вопр. онкологии.– 2002.– № 2, т. 48.– С. 159-171.

65. Манских В.Н. Эволюционная онкология // Акт. вопр. мед. биологии / Под ред. Н.Н.Ильинских.– Томск, 2002.– С. 29-30.
66. Манских В.Н. Морфологические изменения и мутагенез в клетках печени и костного мозга бесхвостых амфибий при действии N-метил-N-нитрозомочевинной в связи с вопросом о видовой резистентности к опухолевому росту // Сб. работ 62-й научно-практ. студ. конф. им. Н.И. Пирогова.– Томск, 2003.– С. 284-285.
67. Манских В.Н. Опухоль кожи у жабы обыкновенной (*Bufo bufo*) // Вопр. онкологии.– 2003.– Т. 49, № 3.– С. 374-375.
68. Манских В.Н. Спонтанные опухоли у бесхвостых амфибий // Акт. вопр.мед биол. / Под. ред. Н.Н.Ильинских – 2004. (в печати).
69. Мечников И.И. Лекции по сравнительной патологии воспаления.– СПб, 1893.
70. Микроядерный анализ и цитогенетическая нестабильность / Ильинских Н.Н., Новицкий В.В., Ванчугова Н.Н., Ильинских И.Н.– Томск, 1992.
71. Могильная Г.М. Гистохимические аспекты филогенетической рекапитуляции в эпидермисе// Архив анатомии, гистологии, эмбриологии.– 1977.– Т. 73, № 9.– С. 70-75.
72. Монцевичуте-Эрингене Е.В. Рак как частный вариант эволюционной резистентности адаптированных клеток к повреждающим факторам // Вопр. онкологии.– 2000.– Т. 46, № 3.– С. 255-262.
73. Мутагенез при различных функциональных состояниях организма / Ильинских Н.Н., Медведев М.А., Бессуднова С.С., Ильинских И.Н.– Томск, 1990.
74. Мюллер Ф., Геккель Э. Основной биогенетический закон (избранные работы): Пер. с нем.– М.-Л., 1940.
75. Нейман И.М. К вопросу о «прогрессии» опухоли // Вопр. онкологии.– 1973.– Т. 19, № 4.– С. 92-93.
76. Некоторые закономерности распределения бензпирена в тканях рыб / Велдре И.А., Итра А.Р., Боговский С.П., Пальме Л.П. // Вопр. онкологии.– 1982.– № 12.– С. 70-71.
77. Новообразование покровных костей черепа раннетриасовой амфибии / Губин Ю.М., Петровичев И.Н., Соловьев Ю.И., Кочергина Н.В., Лукьянченко А.Б., Марков С.М. // Вопр. онкологии.– 2001.– Т. 47, № 4.– С. 449-455.

другими животными, они проявляли выраженный органотропный эффект. Поскольку бластомогенный и органотропный эффекты этих веществ установлены для представителей всех основных классов позвоночных (птицы, млекопитающие, амфибии, рептилии, костистые рыбы), а также для некоторых беспозвоночных животных (моллюски, плоские черви) (Худолей В.В., 1993), то данные канцерогенные агенты могут быть очень удобными для экспериментального изучения вопросов эволюционной онкологии в смысле обеспечения сравнимости полученных результатов.

Физические (лучевые, механические и др.) факторы канцерогенеза изучены недостаточно. В этом отношении предстоит еще большая работа по накоплению фактического материала прежде, чем можно будет сделать какие-либо определенные выводы. То же относится и к многим биологическим агентам, каковыми являются микобактерии и гельминты, причем в обоих этих случаях необходимо не только доказать патогенетическую роль данных возбудителей, но и истинный неопластический характер вызываемых ими изменений. Не исключено, что наблюдаемые патологические изменения в действительности относятся к группе «псевдонеоплазм» (Harshbarger С. J., 1984).

Что касается исследований вирусного канцерогенеза, широко проводимых на модели аденокарциномы почек леопардовой лягушки, то они не внесли ничего принципиально нового по сравнению с тем, что было известно для онкогенных вирусов теплокровных, хотя и выявили некоторые интересные факты частного характера. К таковым относится, например, обнаружение зависимости процессов репликации ДНК онковирусов лягушек от температуры, что свидетельствует о взаимосвязи организации возбудителя со структурно-функциональными особенностями организма хозяина. Подтверждают это и отрицательные результаты опытов по индукции опухолей у лягушек вирусом саркомы кур. В целом же вирусный канцерогенез по многим признакам (органоспецифичность, короткий латентный период развития, контагиозность, возможность бессимптомной персистенции вируса в геноме клетки хозяина и др.) напоминает опухоли млекопитающих соответствующей этиологии, из-за чего эта модель широко используется во многих вирусологических лабораториях. Справедливо отметить, что весь материал, полученный на амфибиях, является хорошим подтверждением полиэтиологической теории возникновения новообразований.

Вопросам морфо- и патогенеза опухолей у земноводных уделено значительно меньше внимания, чем проблемам этиологии. Следует подчеркнуть факт мультицентричного возникновения и множественного роста большинства экспериментальных и многих спонтанных новообразований (фибром кожи тритонов, меланом аксолотлей, аденом и аденокарцином кожных желез лягушек и др.), а также определенную стадийность их морфогенетического развития. Особенно отчетливо это видно на примере опытов S. Neumann (1973). Развитие новообразований кожи у тритонов всегда начиналось с диффузной гиперплазии эпидермиса, переходящей далее в нодозную, а затем и в инфильтрирующий рост атипичного эпителия, дающего впоследствии типичный плоскоклеточный рак. К той же группе явлений относится и твердо установленный факт цитогенетических различий субкультур одной аденокарциномы Lucke, культивируемых *in vitro* при разной температуре, что свидетельствует о протекании в этих условиях процессов клоновой эволюции новообразования. Все это говорит о том, что опухоли у амфибий развиваются согласно определенным закономерностям, качественно описываемым теорией опухолевого поля R.A. Willis (1967) и опухолевой прогрессии L. Foulds (1969), хотя один из важнейших вопросов этих концепций – возможность оппозиционного роста и латеральной малигнизации – не находит четкого подтверждения на материале опухолевого роста у амфибий (см. главу 6). Морфологические, в том числе и электронно-микроскопические исследования новообразований показали наличие изменений поверхностных структур клеток, утрату межклеточных соединений, беспорядочное расположение, нарушение строения и уменьшение числа специфических органелл, изменения митохондриальных крист, дилатацию ЭПС, появление псевдоподий и ядерных пакетов, деформацию цитоскелета – в общем, все те изменения, которые характеризуют малигнизированные клетки млекопитающих и человека.

На материале опухолей у амфибий подтверждается положение о важной роли наследственных факторов в возникновении опухолей. Установлена возможность передачи по наследству предрасположенности к таким новообразованиям, как меланома кожи аксолотлей или фиброма кожи тритонов. К числу подобного рода фактов, говорящих о большом значении наследственности в генезе неоплазм земноводных, относится обнаружение вариабельности генома у тритонов, предрасположенных к заболеванию меланомой.

50. Кнорре А.Г. Эмбриональный гистогенез (морфологические очерки).– Л., 1970.
51. Кнорре А.Г. Краткий очерк эмбриологии человека.– Л., 1959.
52. Кобзарь Г.Т., Карлова С.А. Опухоли бесхвостых амфибий Эстонии // Эксперим. и клин. онкология / Тр. / Ин-та эксперим. и клин. медицины ЭССР.– 1984.– Вып. 6.– С. 116-120.
53. Коган А.Г. Некроз // Лекции по общей патологической анатомии / Под ред. В.В. Серова, М.А. Пальцева.– М., 1996.– С. 78-90.
54. Козлов А.П. Регуляторные механизмы как выражение и результат конкурентных отношений между генами // Солёносные адаптации водных организмов.– Л: ЗИН АН СССР, 1976.– С. 237-245.
55. Козлов А.П. Генная конкуренция и возможная эволюционная роль опухолей и клеточных онкогенов // Теор. и матем. асп. морфогенеза.– М., 1987.– С. 136-140.
56. Короткова Г.П., Желиховская М.А. Влияние канцерогенных веществ на известковых губок // Вестник Ленингр. ун-та, 1966.– Т. 19.– С. 33-43.
57. Кронтовский А.А. Материалы к сравнительной и экспериментальной патологии опухолей: Дис.– Киев, 1916.
58. Лазаренко Ф.М. Закономерности роста и превращения тканей и органов в условиях культивирования их в организме.– М., 1959.
59. Лебедкин С. Биогенетический закон и теория рекапитуляций.– Минск, 1936.
60. Лукьянова К.Ю., Кулик Г.И., Чехун В.Ф. Роль генов p53 и bcl-2b в апоптозе и лекарственной резистентности опухолей // Вопр. онкологии.– 2000.– Т. 46, № 2.– С. 121-128.
61. Любищев А.А. Проблемы систематики, формы и эволюции организмов.– М., 1982.
62. Макрушин А.В., Худoley В.В. Опухоль как атавистическая адаптивная реакция на условия окружающей среды // Журн. общ. биологии.– 1991.– Т. 52, № 5.– С. 717-721.
63. Манойлов С.Е. К истории и эволюции взглядов на теоретические основы процесса канцерогенеза // Вопр. онкологии.– 1998.– № 3.– С. 357-359.
64. Манских В.Н. К вопросу о видовой устойчивости к канцерогенезу (эволюц. патология онкогенеза) // Акт. вопр. охраны здоровья населения.– Новокузнецк, 1999.– С. 403-406.

34. Елисеев В.В., Худолей В.В. Опухоли слизистых желез кожи у бесхвостых амфибий // *Вопр. онкологии.*– 1980.– Т. 26, № 7.– С. 70-71.
35. Еремеева А.С. Врожденная злокачественная опухоль голени // *Архив патологии.*– 1964.– Т. 26, № 8.– С. 78-81.
36. Ермолова Т.С. Черкасский С.А. Морфологические изменения почек у золотистых хомячков при действии синэстрола // *Архив патологии.*– 1970.– Т. 32, № 10.– С. 37-42.
37. Ермощенко В.С., Худолей В.В. Изучение действия некоторых канцерогенов на планарий // *Эксперим. онкология.*– 1981.– № 3.– С. 40-42.
38. Заболеваемость населения СССР злокачественными новообразованиями / Церковный Г.Ф., Напалков Н.П., Березкин Д.П., Преображенская М.Н., Шабашова Н.Я., Миротворцева К.С. // *Вопр. онкологии.*– 1975.– Т. 21, № 1.– С. 3-16.
39. Заварзин А.А. Очерки по эволюционной гистологии крови и соединительной ткани.– М.-Л., 1945-1947.
40. Заварзин А.А. Труды по теории параллелизма и эволюционной динамике тканей.– Л., 1986.
41. Залетаев Д.В. Молекулярная диагностика в онкологии // *Бюл. Всерос. о-ва генетиков.*– 2000.– № 2.– С. 5-7.
42. Иванова-Казас О.М. Основы общей эмбриологии.– М., 1995.
43. Иванов П.П. Руководство по общей и сравнительной эмбриологии.– Л., 1945.
44. Индукция опухолей пищевода у обезьян / Бениашвили Д.Ш., Александров В.А., Бардадзе И.И., Беспалов В.Г., Петров А.С., Сартания М.С. // *Вопр. онкологии.*– 1992.– Т. 38, № 4-5-6.– С. 458-463.
45. Каудри Е. (Cowdry E.) Раковые клетки: Пер. с англ.– М., 1958.
46. Келена И.П. Эпителиальные опухоли печени (вопросы гистологии, гистогенеза, классификации) // *Вопр. онкологии.*– 1976.– Т. 22, № 9.– С. 27-33.
47. Кимура М. (Kimura M.) Молекулярная эволюция: теория нейтральности: Пер. с англ.– М., 1985.
48. Клишов А.А. Гистогенез и реактивность тканей.– Л., 1984.
49. Клишов А.А. Гистогенез, регенерация и опухолевый рост скелетно-мышечной ткани.– М., 1971.

Изучение развития экспериментальных новообразований позволило выявить много общих черт как с опухолями рыб, так и млекопитающих не только в динамике развития, морфологическом и клиническом проявлении (анаплазия, агрессивный рост, метастазирование и т.д.), но и в возрастных особенностях их возникновения. Здесь, как и у других позвоночных, наибольшая чувствительность к онкогенным воздействиям проявляется у молодых особей, особенно в стадии метаморфоза. Влияние полового диморфизма на развитие опухоли изучено только по отношению к карциноме почек леопардовой лягушки; у земноводных оно выражено весьма слабо (Худолей В.В., 1976). Необходимо отметить, что у амфибий обычно удается экспериментально индуцировать именно те новообразования, которые чаще всего встречаются спонтанно. Что касается индукции опухолей канцерогенными ПАУ, то, по-видимому, она более успешна в опытах с хвостатыми, чем с бесхвостыми земноводными.

Традиционным вопросом патогенеза опухолей, изучаемом на амфибиях, является проблема взаимоотношений между регенерацией и бластомогенезом. Этот аспект онкологии подробно рассмотрен в главе 3 настоящей монографии, где приведена обширная литература, включающая большое число работ, выполненных на модели канцерогенеза у земноводных, поэтому на нем в этом параграфе мы останавливаться не будем. Для полноты нужно сказать лишь то, что противоречивость полученных данных обусловлена не принципиальной невозможностью решения этого вопроса в исследованиях на амфибиях, а отсутствием унифицированной модели для его изучения.

Интересной моделью для изучения метастазирования оказались новообразования амфибий, растущие на животных, содержащихся при разной температуре. Чаще других для подобных целей используется вирусная карцинома почек леопардовых лягушек. В этих исследованиях удалось обнаружить зависимость интенсивности метастазирования как от морфологических (степень деформационных изменений цитоскелета), так и от физиологических (адгезивные свойства мембран) и биохимических (продукция коллагеназы, лизоцима, факторов роста, цитокинов) особенностей новообразований. Эти данные могут быть очень полезными при изучении процессов генерализации blastom млекопитающих и человека, однако такого рода аналогии следует проводить с большой осторожностью, поскольку физиологические механизмы, регулирующие метастатический процесс, могут обнаруживать большие различия у

гомойо- и пойкилотермных животных. Все же некоторые ферментативные механизмы, как, например, разрушение опухолью коллагенов базальной мембраны, которое является важным атрибутом агрессивного роста, у амфибий и млекопитающих осуществляются сходным образом (Shields S.E. et al., 1984).

Относительно такого важного аспекта, как иммунология бластоматозного роста у земноводных, необходимо отметить, что исследования в этой области, по сути, только начинаются. В настоящее время имеются отрывочные данные иммунологического характера лишь о двух новообразованиях – лимфосаркоме *X.laevis*, происходящей из иммунокомпетентных клеток и исследуемой главным образом в связи с этой особенностью гистогенеза и опухоли почек леопардовой лягушки, изучение которой обусловлено вирусной этиологией неоплазмы. Информация о защитных противоопухолевых механизмах у представителей класса амфибий очень скудна. Известно, например, об участии Т-лимфоцитов и апоптотических процессов в развитии толерантности и устойчивости к перевивке опухолей у шпорцевых лягушек. Установлена также определенная зависимость между уровнем видовой резистентности к спонтанным и невосприимчивостью к экспериментальным новообразованиям. К сожалению, как и в случае самопроизвольных опухолей, природа этого феномена остается неизученной.

Несомненно, огромный интерес представляет изучение морфогенеза и иммунологии спонтанной регрессии новообразований. Такого рода явления наблюдаются регулярно в экспериментах по индукции опухолей кожи у представителей семейства *Bufo* бесхвостых и рода *Triturus* хвостатых земноводных. Следует отметить, что способностью к спонтанной регрессии обладают не только папилломы, но и инвазивные раковые новообразования. Имеется предположение, что в основе этого феномена лежат особенности функционирования иммунной системы у указанных организмов под влиянием факторов внешней среды (Худолей В.В., 1993). Однако до настоящего времени патогенез спонтанной регрессии целенаправленно никем не изучался, несмотря на богатейшие возможности, которые предоставляет сравнительно-онкологический подход, в первую очередь экспериментальный бластомогенез у амфибий. Остается только надеяться, что в ближайшие годы эта крайне интересная тема привлечет большее внимание исследователей.

Неясен также вопрос о влиянии возрастных морфогенетических преобразований в тканях земноводных на рост опухолей. В.В. Худолей (1992, 1993) предполагает, что резорбирующиеся ткани

16. Гексли Дж. (Haxley J.) Рак как биологическая проблема: Пер. с англ.– М., 1960.
17. Гельштейн В.И. Прогрессия перевиваемых мышинных гепатом // Цитология.– 1971.– Т. 13, № 1.– С. 3-14.
18. Гилберт С. (Gilbert S.) Биология развития: Пер. с англ.– В 3-х т.– М., 1993.
19. Глазунов М.Ф. Избранные труды.– Л., 1971.
20. Генчев Г. Наследственные опухоли растений и генетическая концепция рака // Вопр. онкологии.– 1974.– Т. 20, № 4.– С. 79-83.
21. Головизнин М.В. Вмешательство раковых клеток в процессы созревания и селекции Т-лимфоцитов как фактор опухолевой прогрессии // Иммунология. – 2001. - № 6. – С. 4-10.
22. Головин Д.И. Ранние формы рака в свете учения об опухолевом поле // Материалы 5-й респ. конф. онкологов.– Кишинев, 1970.– С. 219-223.
23. Головин Д.И. О гистогенезе и морфогенезе опухолей // Архив патологии.– 1971.– Т. 33, № 6.– С. 3-13.
24. Головин Д.И. О понятии «доброкачественная опухоль» // Вопр. онкологии.– 1971.– Т. 17, № 2.– С. 90-95.
25. Гончарова Р.И. Мутагенная активность диметилтерефталата при использовании микроядерного теста на мышах // 14-я ежегод. конф. Европ. о-ва по мутагенам внешней среды.– М., 1984.– С. 199.
26. Головин Д.И. Атлас опухолей человека.– М., 1975.
27. Горделадзе А.С. Опухолевое поле меланоцитарных невусов // Тр. / Ленингр. науч. о-ва патологоанатомов.– Л., 1970.– Вып. 11.– С. 47-49.
28. Гурвич А.Г. Теория биологического поля.– Л., 1944.
29. Давыдовский И.В. Общая патология человека.– М., 1961.
30. Донцов В.И. Регуляция лимфоцитами клеточной пролиферации – альтернатива теории противоопухолевого надзора (гипотеза о природе эволюционных сил становления лимфоидной системы) // Иммунология.– 1989.– № 5.– С. 95-96.
31. Дубинин Н.П. Общая генетика.– М., 1986.
32. Евгеньева Т.П. Межклеточные взаимодействия и их роль в эволюции.– Л., 1976.
33. Евсеенко С.С. К вопросу о раковой болезни: Материалы к сравнительной патологии // Фармацевт.– М., 1902.– № 16.– С. 501-503.– № 17.– С. 536-537.

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Абелев Г.И. Альфа-фетопротеин – биология, биохимия, молекулярная генетика // Иммунология.– 1994.– № 3.– С. 4-9.
2. Алексеева Е.И., Кузнецов В.А. Влияние миграции клеток на стабильность иммуногенных мультицентрических опухолей // Биофизика.– 1990.– Т. 35, № 3.– С. 509-512.
3. Берг Л.С. Номогенез, или эволюция на основе закономерностей.– Пг., 1922.
4. Бернет Ф.М. (Barnet F.M.) Клеточная иммунология.– М., 1974.
5. Белоусов Л.В. Введение в общую эмбриологию.– М., 1980.
6. Боговский П.А. Морфологические проявления прогрессии опухолей // Акт. вопр. совр. онкологии.– М., 1970.– Т. 2.– С. 60-67.
7. Боговский П.А. Опухоли печени у радужной форели // Опухоли прудовых и дикоживущих рыб-причины и меры борьбы.– Таллин, 1983.– С. 40-43.
8. Боговский П.А., Роодвее Ю.Ю., Сергеев Б.Л. Острое токсическое и канцерогенное действие афлатоксинов на радужную форель // Эксперим. и клин. онкология / Тр. / Инта эксперим. и клин. медицины ЭССР.– Таллин, 1984.– Вып. 6.– С. 112-115.
9. Борисов Н.И., Дунаев П.В., Бажанов А.Н. Филогенетические основы тканевой организации животных.– Новосибирск, 1986.
10. Бреслер В.М. К сравнительной патологии опухолей. Опухолевый рост у беспозвоночных // Цитология злокачественного роста.– М.-Л., 1963.– С. 145-154.
11. Бреслер В.М. Опухоли у диких животных // Онкология.– М.: ВИНТИ, 1971.– С. 23-87.
12. Бриан П. (Brien P.) Бластогенез и гаметогенез.– М., 1968.
13. Вавилов Н.И. Закон гомологических рядов в наследственной изменчивости.– Саратов, 1920.
14. Васильев Н.В. О некоторых спорных проблемах онкоиммунологии // Вопр. онкологии. – 1988. – Т.34, № 4. – С. 472-776.
15. Гаршин В.Г. Воспалительные разрастания эпителия, их биологическое значение и отношение к проблеме рака.– Л., 1939.

(например, ткани хвоста головастиков бесхвостых амфибий) содержат вещества, способствующие регрессии новообразований. Как указывает автор, экспериментальных попыток подтверждения этого предположения сделано не было, хотя имеются косвенные данные, обосновывающие правомочность такой гипотезы. Для решения этого вопроса В.В. Худолей предлагает исследовать судьбу новообразований, например, карциномы почек леопардовой лягушки у головастиков с задержкой метаморфоза тиреоэктомией или введением пропилтиоурацила. Обе эти операции способны затянуть метаморфоз до неотенического состояния. Автор предполагает, что такого рода исследования весьма перспективны в смысле выявления защитных систем, механизмов и условий среды, обуславливающих обратное развитие новообразований.

В заключение следует коротко упомянуть о прикладном значении исследований опухолей у амфибий. Первостепенную важность имеет эта группа животных для относительно недавно возникшей дисциплины – экологической онкологии (Худолей В.В., 1991) в связи с использованием их для целей индикации бластомогенных факторов во внешней среде. В основе этого подхода лежит факт зависимости частот и характера новообразований у обитающих в данной среде организмов от содержания в ней канцерогенных агентов. Наиболее разработано это направление в отношении представителей класса костистых рыб, причем многочисленными исследованиями показана не только связь между встречаемостью определенных типов опухолей у животных на исследуемой территории и загрязненностью ее канцерогенами (Плисс Г.Б. и Худолей В.В., 1979; Худолей В.В. и Боговский П.А., 1982), но и между распределением бластомогенного вещества во внутренних органах и возникновением новообразований (Велдре И.А. с соавт., 1980). Адекватность такого подхода была подтверждена рядом экспериментальных работ В.В. Худолея (1971, 1972, 1975) и других авторов. В настоящее время мониторинг канцерогенной загрязненности, производимый с помощью исследований частот опухолей у рыб, является хорошо разработанной методикой, в отношении которой существуют специальные международные методические рекомендации (цит. по Худолей В.В., 1993). Что касается амфибий, то они также неоднократно использовались с целью индикации канцерогенов во внешней среде (Кобзарь Г.Т., Карлова С.А., 1984; Плисс Г.Б. и Худолей В.В., 1979; Rose F.L., 1976, 1978; Rose F.L., Harshbarger C.J., 1977), хотя и в значительно меньшей степени, нежели рыбы. Так же, как и у рыб, у земноводных обнаружена зависимость

между содержанием канцерогенных ПАУ и предшественников нитрозаминов в органах и тканях и развитием из них опухолей (Кобзарь Г.Т., Карлова С.А., 1984). Для мониторинга канцерогенов могут быть использованы представители как отряда бесхвостых, так и хвостатых амфибий. Важным условием является чувствительность исследуемых видов к онкогенным воздействиям. Именно поэтому нежелательно использовать животных семейства настоящих жаб в связи с их большой устойчивостью к возникновению опухолевого роста. Наиболее удобными для данной цели представляются виды рода *Rana* семейства *Ranidae* бесхвостых и родов *Ambystoma* и *Triturus* семейства саламандровых хвостатых земноводных. Несомненным достоинством амфибий по сравнению с рыбами для целей мониторинга канцерогенов является значительно более широкий спектр экологических связей, что позволяет более полно оценивать канцерогенную ситуацию на изучаемой территории.

Земноводные широко используются как модель для исследования канцерогенных свойств химических соединений и антиканцерогенных факторов. Ранее чаще использовался тритоновый кожный тест, а в последнее время – опухоли печени у египетских жаб. Имеются данные об успешном использовании папилломатозных опухолей кожи у *Bufo regularis* для верификации антиканцерогенных свойств циклофосамида (Sadek I.A., 1985). Это прикладное направление исследований опухолевого роста у земноводных весьма перспективно, как можно судить по накопленному к настоящему времени материалу.

Произведено несколько работ о влиянии веществ, полученных из тканей амфибий, на рост опухолей млекопитающих. Обнаружена антибластомная активность соединения, выделенного из яйцеклеток лягушек, оказавшегося аналогом панкреатической рибонуклеазы (Ardelt W., 1991) и лектина, оказывающего агглютинирующее действие на опухолевые клетки и тормозящего развитие саркомы 180 и опухоли Эрлиха (Nitta K. et al., 1994; Sakakibara F. et al., 1979; Sasaki K.I. et al., 1977, 1978, Kawachi H. et al., 1975). Имеются данные о ингибирующем действии секрета ядовитых желез настоящих жаб на экспериментальный канцерогенез в трахее крыс (Zhu Y.M., Tian H.S., 1989). Значение этих исследований может проясниться лишь в будущем.

Подводя итог всему сказанному, необходимо отметить, что, несмотря на достигнутые определенные успехи в изучении опухолевого роста у земноводных, эта проблема представляет все еще большой простор для исследований, имеющих не только большой теоретический, но и некоторый прикладной интерес.

Подробное рассмотрение того материала, который предоставляют исследования новообразований у земноводных, показывает соответствие вышеназванным положениям.

Подводя итог всему сказанному, можно следующим образом обобщить понимание бластомы с точки зрения эволюционной онкологии: *опухоль – относительно автономное патологическое разрастание атипичной ткани, неспособной к дифференцировке как целостной системы, развитие которой представляет собой организованный (а не хаотичный), отражающий филогенетический уровень развития данного организма – опухоленосителя и являющийся выражением функционирования одного из звеньев иерархической антимутагенной системы.* Это определение не противоречит значительно более краткой формулировке, приведенной В.В. Худолеем (1992), однако, на наш взгляд, оно более полно и четко характеризует процесс развития новообразования с точки зрения его общебиологических и эволюционных аспектов.

Названные выводы, по нашему мнению, доказывают адекватность и перспективность филогенетического подхода к исследованию процессов опухолевого роста.

чественных мутантных соматических клеток, а с другой выступает как фактор опухолевой прогрессии. Из этого положения следует вывод о невозможности достижения полноценного саногенеза при сформировавшейся бластеме посредством стимуляции эффекторных звеньев иммунного ответа пораженного организма.

С другой стороны, усложнение организации тканей живых организмов сказывалось на процессах морфо- и патогенеза опухолевого роста. Эти явления, приводящие к увеличению специализации тканей с течением дивергентной эволюции, обусловили стадийность процесса прогрессии опухоли и неодномоментность дедифференцировки. С усилением анапластических изменений в клеточных элементах опухолей происходит утрата признаков клеток нормальных тканей, которая протекает в определенной последовательности, иногда соответствующей течению нормального гистогенеза и ходу филогенетической эволюции ткани, взятым в обратной последовательности. Такое явление, по аналогии с филоэмбриогенетическими процессами, можно обозначить термином «обратная рекапитуляция». В целом развитие опухоли у всех животных протекает согласно закономерностям, описываемым теорией опухолевой прогрессии и опухолевого поля, хотя имеются некоторые отличия, зависящие от уровня организации данной группы животных. Вместе с тем филогенетический подход позволил уточнить некоторые положения этих концепций. Так, например, вопрос о возможности спонтанной регрессии новообразований находит совершенно иное решение при рассмотрении его на большом сравнительном материале, которое трактует этот процесс не как исключительно редкую казуистику (что характерно для патологии бластом человека), а как явление, регулярно встречающееся у некоторых групп живых организмов и, видимо, зависящее от общей устойчивости вида к возникновению опухолевого роста. Изучение с эволюционных позиций роли регенерации в патогенезе бластоматозного роста, хотя и нельзя признать совершенно законченным, все же склоняет к выводу о независимости этих процессов.

Эволюция тканевых систем, приводящая к увеличению многообразия составляющих их клеточных элементов, обусловила дивергентное расширение спектра возникающих из них опухолей. С течением филогенетического развития усложнились экологические связи и взаимодействие с внешней средой как целого организма, так и отдельных его тканей, что нашло выражение не только в определенном уровне поражаемости новообразованиями данного вида, но и в тканеспецифических отличиях частот бластом у этих животных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изложенный в данной работе материал с очевидностью свидетельствует, что к настоящему моменту эволюционная онкология представляет собой достаточно развитую дисциплину, имеющую свои методы, концепции и определенный круг научных проблем. Не все вопросы, входящие в компетенцию этой отрасли учения об опухолях, нашли достаточное освещение в настоящей монографии. Часть из них была упомянута лишь вскользь, а некоторые пришлось сознательно целиком оставить за рамками данной работы. К числу подобных проблем относятся вопросы этиологии новообразований, факторы и механизмы эволюции опухолевого роста и т.д. Это связано с тем обстоятельством, что многие из них еще недостаточно разработаны и требуют как накопления полноценного фактического материала, так и более полного и всестороннего теоретического анализа.

Произведенный в книге эволюционный анализ опухолевого роста позволил прийти к некоторым выводам, давшим возможность сформулировать несколько отличающийся от общепринятого взгляд на биологические и эволюционные аспекты процесса неоплазии и уточнить ряд спорных моментов. Основные итоги этой работы можно обобщить нижеследующим образом.

Возникновение опухоли представляет собой широко распространенное, общебиологическое явление, свойственное всем животным, достигшим тканевого уровня структурно-функциональной организации. Будучи, вследствие этого, общебиологическим явлением, данный процесс подвергся эволюционным преобразованиям вместе с общим филогенезом живых организмов. Эволюция опухолевого роста – это филогенетическое развитие органической системы, в ходе онтогенеза которой могут возникнуть малигнизированные клетки. Бессмысленно рассматривать филогенез новообразований как что-то отличное от исторического развития целого организма. В первую очередь это эволюционные преобразования протоонкогенов и антионкогенных систем животных. Протоонкогены, возникнувшие на самых ранних этапах развития многоклеточных как регуляторы процессов размножения и дифференцировки клеток, оказались способными, при воздействии повреждающих экзогенных факторов, приводить к образованию эксцессов роста, подобных современным ПБС, являющихся важной реакцией организма, позволяющей ему переносить в таком латентном состоянии неблагоприятные условия среды. Эти эксцессы рос-

та уже обладали способностью вызывать гибель материнской особи, однако благодаря своему адаптивному значению были закреплены естественным отбором. Впоследствии, когда эволюционное развитие органических систем привело к возникновению тканевого уровня организации, такого рода образования, обладающие агрессивным характером, дали начало появлению в филогенезе опухолей. Одновременно с приобретением опухолевого роста возникли и некоторые антионкогенные механизмы, например, апоптотические процессы, которые обеспечивали возможность регулирования частот мутантных соматических, в том числе и опухолевых клеток.

Таким образом, возникновение опухоли и гибель особи по этой причине могли происходить только при функциональной несостоятельности этих антионкогенных систем. В этом случае развитие новообразования оказывается неблагоприятным для жизни отдельных особей, однако не лишенным определенного положительного значения для существования вида в целом, поскольку вызванная им гибель позволяла элиминировать из популяции особи с приобретенными в течение онтогенеза крайними нарушениями антионкогенных систем, т.е. организмы с чрезвычайно большими повреждениями генома и множеством неблагоприятных мутаций в генеративных клетках, которые не снижают конкурентоспособности и не оказываются летальными для носителя, но представляют определенную опасность для генофонда популяции. Поэтому опухолевый рост приобрел значение своеобразного антимутагенного фактора, действующего на очень высоком – организменном уровне. Особенностью этого механизма, в отличие от работающих на более низких иерархических ступенях организации, явилась возможность регулирования частот мутаций в популяциях без влияния на индивидуальную изменчивость отдельных особей. Именно благодаря этой особенности устойчивость к возникновению опухолевого роста, обусловленная эффективностью деятельности антимутагенных систем, подвергалась коррекции со стороны естественного отбора в зависимости от эволюционного состояния данной формы животных. Поэтому виды животных, активно эволюционирующие в настоящее время, претерпевающие состояние «эволюционного расцвета», характеризуются высокими частотами возникновения опухолей и, следовательно, меньшей эффективностью функционирования других антимутагенных систем (апоптотические процессы, репарация ДНК и др.), что позволяет регулировать мутационный груз в популяции, не препятствуя интенсивной изменчивости отдельных особей, необходимой для быстрых эволюционных преоб-

разований. Поскольку данное явление носит приспособительный характер, его филогенетические преобразования осуществляются согласно принципам конвергентной эволюции. Отсюда следует, что виды животных, характеризующиеся сходным уровнем устойчивости к возникновению опухолей, имеют одинаковую эффективность (или неэффективность) функционирования антимутагенных систем вне зависимости от дивергентного положения. Это подтверждается обнаруженными фактами дивергентной консервативности структуры протоонкогенов и некоторых антионкогенных систем, например, индуктора апоптоза гена *p53*. Индетификация ведущего звена, обуславливающего различия в резистентности к опухолевому росту, а также выяснение причин функциональной несостоятельности его у видов, восприимчивых к возникновению новообразований, к числу которых принадлежит и человек, позволит выявить рациональные подходы к вопросам профилактики и терапии злокачественных неоплазм.

Конечно, указанная функция протоонкогенов является побочным эффектом их повреждения; основное значение их – регуляция пролиферации и дифференцировки в ходе эмбрионального развития и репаративной регенерации – сохраняется у всех живых организмов. При этом эволюционный анализ позволил несколько иначе, чем принято в современной онкологии, оценить роль мутаций онкогенов в развитии опухолей. Сохранив за ними в полной мере значение специфических изменений генома клеток, он вывел на первый план значение структурно-функциональных особенностей целого организма и, прежде всего, его тканевого уровня как важнейших факторов, определяющих возможность возникновения и развития новообразований. Совершенствование клеточного иммунитета в ходе филогенеза позвоночных привело к возникновению дополнительных факторов, осуществляющих селекцию малигнизированных клонов при канцерогенезе [хотя вопрос об обратном влиянии опухолевого роста на становление Т-системы специфического иммунитета (и как регулятора пролиферации, и как механизма, обеспечивающего иммуноструктурный гомеостаз) до настоящего времени остается спорным]. Это, в свою очередь, привело к усилению и ужесточению процессов клоновой эволюции опухолевых клеток, чем и обусловлена значительно большая злокачественность опухолей у позвоночных, особенно у теплокровных животных по сравнению с беспозвоночными. Таким образом, роль иммунной системы в онкогенезе оказывается неоднозначной. С одной стороны она, бесспорно, осуществляет элиминацию потенциально злока-

237. Fate of herpesvirus DNA in embryos and tadpoles cloned from Lucke renal carcinoma nuclei / Carlson D.L., Sauerbier W., Rollins-Smith L.A., McKinnell R.G. // *J. Comp. Pathol.*– 1994.– Vol.11, № 2.– P. 197-204.
238. Fink M.A., King G.S., Mizell M. Preliminary note. Identity of a herpesvirus antigen from Burkitt lymphoma of man and the Lucke adenocarcinoma of frogs // *J. Natl. Cancer Inst.*– 1968, Vol.41, № 6.– P. 1477-1478.
239. Fischer-Wasels B. Allgemeine Geschwulstlehre, in: *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie.*– Berlin, 1927.– Bd. 14,
240. Folkmann J. Tumor angiogenesis // *Adv. Cancer Res.*– 1974.– Vol.19.– P.331-358.
241. Foulds L. Neoplastic development // *Acad. Press London and N.J.*– 1969. Vol.1.
242. Foster J.A. Malformations and letal growth in Planaria treated with carcinogens // *Nat. Cancer Inst. Monogr.*– 1969.– Vol.31.– P.683-693.
243. Freed J.J., Rosenfeld S.J. Frog renal adenocarcinoma: cytological studies in situ and in vitro // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*– 1965.– Vol.126, № 1.– P. 99-114.
244. Freed J.J., Toji L.H., Greene A.E. On the «Lucke tumor» origin of cell line LT-1 // *J. Natl. Cancer Inst.*– 1978.– Vol.60, № 3.– P. 493-495.
245. Frequency of fish tumors found in a polluted watershed as compared to nonpolluted canadian waters / Brown E.R., Hazdra J.J., Keith L., Greenson I., Kwapinski J.P.G., Beamer B. // *Cancer Res.* – 1973. – Vol.33. – P. 189-198.
246. Frog larvae cloned from nuclei of pronephric adenocarcinoma / DiBerardino M.A., Mizell M., Hoffner N.J., Friesendorf D.G. // *Differentiation*, 1983.– Vol.23, № 3.– P. 213-217.
247. Frog PNKT-4B cells express specific extracellular matrix-degrading enzymes and cytokines correlated with an invasive phenotype / Strissel K.J., Tessier M.J., Shams N.B., Grabbe S., Gross J., Fini M.E. // *J. Exp. Zool.*, 1997.– Vol.278, № 4) P. 201-214.
248. Genomic plasticity of the Lucke renal carcinoma: a review / McKinnell R.G., Lust J.M., Sauerbier W., Rollins-Smith L.A., Williams J.W., Williams C.S., Carlson D.L. // *Int. J. Dev. Biol.*– 1993.– Vol.37, № 1.– P. 213-219.

249. Genomic studies of the Lucke tumor herpesvirus RaHV-1 / Davison A.J., Sauerbier W., Dolan A., Addison C., McKinnell R.G. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*– 1999.– Vol. 125, № 3-4.– P. 232-238.
250. Ghoneum M., Cooper EL., Smith C. Inhibition of SK cell activity in frogs by certain drugs and sugars // *Dev. Comp. Immunol.*– 1987.– Vol.11, № 2.– P. 363-373.
251. Glavind J., Arffmann E. Studies by the new test on the possible importance of conjugated double-bonds and transisomerization for carcinogenic properties of lipids // *Experientia.*– 1968.– Vol.24, № 8.– P. 829-830.
252. Goldschmith E.D. Spontaneous outgrowth in *Dugesia tigrina* sin., *Planaria maculate* // *Anat. Res.*– 1939.– Vol.75.– P.158-159.
253. Gould S.J. *Ontogeny and Phylogeny.*– Cambridge: University Press, 1977.
254. Graffi A. Untersuchungen zur Frage der Bedeutung in Heitsweis // *Deutsch. Gesundheitsw.*– 1967.– Vol.22, № 49.– P.2305-2312.
255. Granoff A. Herpesvirus and the frog renal adenocarcinoma // *Fed. Proc.*– 1972.– Vol.31, № 6.– P. 1626-1633.
256. Granoff A. Herpesvirus and the Lucke tumor // *Cancer Res.*– 1973.– Vol.33, № 6.– P. 1431-1433.
257. Granoff A., Came P.E., Breeze D.C. Viruses and renal carcinoma of *Rana pipiens*. I. The isolation and properties of virus from normal and tumor tissue // *Virology.*– 1966.– Vol.29, № 1.– P. 133-148.
258. Granoff A., Came P.E., Rafferty K.A. The isolation and properties of viruses from *Rana pipiens*: their possible relationship to the renal adenocarcinoma of the leopard frog // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*– 1965.– Vol.126, № 1.– P. 237-255.
259. Granoff A., Darlington R.W. Viruses and renal carcinoma of *Rana pipiens*. 8. Electron microscopic evidence for the presence of herpesvirus in the urine of a Lucke tumor-bearing frog // *Virology.*– 1969.– Vol.38, № 1.– P. 197-200.
260. Granoff A., Naegele R.F. The Lucke tumor: a model for persistent virus infection and oncogenesis. Monograph.– P. 15-25.
261. Gravell M. Viruses and renal carcinoma of *Rana pipiens*. X. Comparison of herpes-type viruses associated with Lucke tumor-bearing frogs // *Virology.*– 1971.– Vol.43, № 3.– P. 730-733.

262. Gravel M., Granoff A. Viruses and renal carcinoma of *Rana pipiens*. IX. The influence of temperature and host cell on replication of frog polyhedral cytoplasmic deoxyribovirus PCDV // *Virology* // *Virology*.– 1970.– Vol.41, № 4.– P. 596-602.
263. Cutaneous neoplasms in the leopard frog (*Rana pipiens*) / Van der Steen A.B., Cohen B.J., Ringler D.H., Abrams G.D., Richards C.M. // *Lab. Anim. Sci.*– 1972.– Vol.22, № 2.– P. 216-222.
264. Hadji-Azimi I. Electrophoretic study of the serum proteins of normal and «lymphoid tumour»-bearing *Xenopus* // *Nature*.– 1969.– Vol.221, № 177.– P. 264-265.
265. Hadji-Azimi I. Serum immunoglobulin content in normal and lymphoid tumor-bearing *Xenopus laevis* // *Cancer Res.*– 1973.– Vol.33, № 6.– P. 1172-1182.
266. Hadji-Azimi I. Some characteristics of the «lymphoid tumour» inducing agent of *Xenopus laevis* // *Experientia*.– 1970.– Vol.26, № 8.– P. 895-897.
267. Hadji-Azimi I. Transmission of the «lymphoid tumour» of *Xenopus laevis* by injection of cell-free extracts // *Experientia*.– 1970.– Vol.26, № 8.– P. 894-895.
268. Hadji-Azimi I., Fischberg M. Occurrence of lymphoid tumor in *Xenopus laevis* following normal and cancerous tissue grafts // *Rev. Suisse Zool.*– 1968.– Vol.75, № 3.– P. 706-714.
269. Hadji-Azimi I., Fischberg M. Perihepatic hematopoiesis in the anurian bactracian *Xenopus laevis*. Comparison between normal individuals and those bearing lymphoid tumors // *Rev. Suisse Zool.*– 1967.– Vol.74, № 3.– P. 641-645.
270. Hadji-Azimi I., Fischberg M. Normal and cancerous tissue transplantation in allogenic and syngeneic *Xenopus laevis* // *Cancer Res.*– 1971.– Vol.31, № 11.– P. 1594-1599.
271. Hadji-Azimi I., Fischberg M. Some pathological aspects of the spontaneous lymphoid tumour in *Xenopus laevis* // *Pathol. Microbiol. (Basel)*.– 1972.– Vol.38, № 2.– P. 118-132.
272. Haematopoietic malignancies in zoo animals / Hruban Z., Vardiman J., Meehan T., Frye F., Carter W.E. // *J. Comp. Pathol.*– 1992.– Vol.106, № 1.– P. 15-24.
273. Hancock R.L. An unusual in *Limbricus*. Neoplasms terrestres // *Experientia*.– 1965.– Vol.21, № 5.– P.547-549.
274. Harrison F.W., Zambarnard J., Cowden R.R. Fluorescent cytochemistry of calid and algid normal and Lucke tumor-bearing kidneys // *Acta Histochem.*– 1975.– Vol.54, № 2.– P. 303-306.

275. Harshbarger J.C., Gibson D.I. Ganglioneuroblastoma in a trematode, *Otodistomum plunketi* fyfe // Invertebrate Pathology and Microbial Control, Proc. 3<sup>rd</sup> Internat. Coll. Invertebrate Pathol. Univ. Sussex, Brighton, United Kingdom, 1982.– P. 280-285.
276. Harshbarger J.C. Pseudoneoplasms in ectothermic animals // Natl. Cancer Inst. Monogr.– 1984.– Vol.65.– P.251-273.
277. Harshbarger J.C., Dawe C.J. Hematopoietic neoplasms in invertebrate and poikilothermic vertebrate animals // Bibl. Haematol.– 1973.– Vol.39.– P.1-25.
278. Houillon C. Experimental teratomas from xenogenic embryonic implants in the urodele amphibian, *Pleurodeles waltlii* Michah // C. R. Acad. Sci.– 1989.– Vol.308, № 9.– P. 229-236.
279. In vitro induction of a herpes-type virus in «summer-phase» Lucke tumor explants / Breidenbach G.P., Skinner M.S., Wallace J.H., Mizell M. // J. Virol.– 1971.– Vol.7, № 5.– P. 679-682.
280. Induction of hepatocellular carcinomas in the Egyptian toad *Bufo regularis* by an antifungal drug griseofulvin / El-Mofty M.M., Khudoley V.V., Essawy A.E., Abdel-Kerim H.M. // Oncology.– 1993.– Vol.50, № 4.– P. 267-269.
281. Induction of neoplasms in Egyptian toads *Bufo regularis* by oil of chenopodium / El-Mofty M.M., Khudoley V.V., Sakr S.A., Ganem N.F. // Oncology.– 1992.– Vol.49, № 3.– P. 253-255.
282. Ingram A.J. The lethal and hepatocarcinogenic effects of dimethylnitrosamine injection in the newt *Triturus helveticus* // Br. J. Cancer.– 1972.– Vol.26, № 3.– P. 206-215.
283. Ingram A.J. The reactions to carcinogens in the axolotl *Ambystoma mexicanum* in relation to the «regeneration field control» hypothesis // J. Embryol. Exp. Morphol.– 1971.– Vol.26, № 3.– P. 425-441.
284. Inhibition of cell proliferation by *Rana catesbeiana* and *Rana japonica* lectins belonging to the ribonuclease superfamily / Nitta K., Ozaki K., Ishikawa M., Furusawa S., Hosono M., Kawauchi H., Sasaki K., Takayanagi Y., Tsuiki S., Hakomori S. // Cancer Res.– 1994.– Vol.54, № 4.– P. 920-927.
285. Inhibition of growth of B16 melanoma caused by liver regeneration / Zarkovic N., Zarkovic K., Jurin M., Ilic Z., Zgradic I., Danilovic Z., Gezo A. // Lijec. Vjesn.– 1990.– Vol.112, № 3-4.– P. 80-85.

286. Inoue S., Singer M Experiments on a spontaneously originated visceral tumor in the newt, *Triturus Pyrrhogaster* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*– 1970.– Vol.174, № 2.– P. 729-764.
287. Inoue S., Singer M. Lymphosarcomatous disease of the newt, *Triturus pyrrhogaster* // *Bibl. Haematol.*– 1970.– № 36.– P. 640-641.
288. Invasion in vitro by explants of Lucke renal carcinoma cocultured with normal tissue is temperature dependent / McKinnell R.G., Bruyneel E.A., Mareel M.M., Seppanen E.D., Mekala P.R. // *Clin. Exp. Metastasis.*– 1986.– Vol.4, № 4.– P. 237-243.
289. Isolation and characterization of viruses from the kidneys of *Rana pipiens* with renal adenocarcinoma before and after passage in the red eft *Triturus viridescens* / Clark H.F., Brennan J.C., Zeigel R.F., Karzon D.T. // *J. Virol.*, 1968.– Vol.2, № 6.– P. 629-640.
290. Jacob J. Involvement of the nucleolus in viral synthesis in the cells of primary renal tumors of Leopard frogs // *Cancer Res.*– 1968.– Vol.28, № 10.– P. 2126-2136.
291. Janisch W., Schmidt T. Tumor induction by methylnitrosourea in clawed frogs // *Arch. Geschwulstforsch.*– 1980.– Vol.50, № 4.– P. 289-298.
292. Janisch W., Schmidt T. Tumor induction with alkyl-nitrosoureas in ribbed newts // *Arch. Geschwulstforsch.*– 1980.– Vol.50, № 3.– P. 253-265.
293. Josida T.H. Chromosome Alteration in the course of special Transplantations of Experimental Tumors and Aging of tumor Stemline cells, in: *Special Topics in Cancerogenesis* / Ed. E. Grundmann.– Berlin-Heidelberg-N.J., 1974.– P.86-93.
294. Kaiser H. (Ed.) *Neoplasms-comparative pathology of growth in animals, plants and man.*– Baltimora-London: Williams-Wilkins, 1981.
295. Kawauchi H., Sakakibara F., Watanabe K. Agglutinins of frog eggs: a new class of proteins causing preferential agglutination of tumor cells // *Experientia.*– 1975.– Vol.31, № 3.– P. 364-365.
296. Khudoley V.V. The induction of tumors in *Rana temporaria* with nitrosamines // *Neoplasma.*– 1977.– Vol.24, № 3.– P. 249-251.
297. Khudoley V.V. Tumor induction by carcinogenic agents in anuran amphibian *Rana temporaria* // *Arch. Geschwulstforsch.*– 1977.– Vol.47, № 5.– P. 385-399.

298. Khudoley V.V., Eliseiv V.V. Multiple melanomas in the axolotl *Ambystoma mexicanum* // J. Natl. Cancer Inst.– 1979.– Vol.63, № 1.– P. 101-103.
299. Khudoley V.V., Mizgirev I.V. On spontaneous skin tumours in amphibian // *Neoplasma*.– 1980.– Vol.27, № 3.– P. 289-293.
300. Khudoley V.V., Picard J.J. Liver and kidney tumors induced by N-nitroso-dimethylamine in *Xenopus borealis* // *Int. J. Cancer*.– 1980.– Vol.25, № 5.– P. 679-683.
301. Khudoley V.V., Syrenko O.A. Tumorigenic effect of N-nitrosocompounds on bivalvian molluscs *Unio pictorum* // *Cancer Lett.*– 1978.– Vol.4.– P.349-354.
302. Kimura J. Progression of pulmonary tumor in mice. 1. Histological studies of pulmonary and transplanted pulmonary tumors // *Acta pathologica Japan*.– 1971.– Vol.21, 1.– P.13-56.
303. King G.S. Evidence of a biochemical lesion stage in advance of frog tumor formation // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*– 1965.– Vol.126, № 1.– P. 222-236.
304. King T.J., DiBerardino M.A. Transplantation of nuclei from the frog renal adenocarcinoma. I. Development Of tumor nuclear-transplant embryos // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*– 1965.– Vol.126, № 1.– P. 115-126.
305. Koussoulakos S., Lelouda M., Anton H.J. Allografting of a nontransmissible, spontaneous dermal melanoma in the newt *Triturus cristatus* // *Tumour Biol.*– 1994.– Vol.15, № 3.– P. 141-146.
306. Kovacs G. Emborak kromoszomoma Vizsgalata // *Mady onkol.*– 1978.– Vol.22, 3.– P.202-206.
307. Kozlov A.P. Evolution of living organisms as a multilevel process // *J. Teor. Biol.*– 1979.– Vol.81, № 1.– P.1-17.
308. Krig K. Invertebraten in der Geschwulstforschung.– Dresden, 1973.– Bd. 12.
309. Kucera L.S., Granoff A. Viruses and renal carcinoma of *Rana pipiens*. VI. Interrelationships of macromolecular synthesis and infectious virus production in frog virus 3-infected BHK 21/13 cells // *Virology*.– 1968.– Vol.34, № 2.– P. 240-249.
310. Kucera L.S., Simonson J. Isolation and characterization of a cell line from the cocultivation of Lucke renal tumor cells and nontransformed feeder cells // *J. Natl. Cancer Inst.*– 1974.– Vol.53, № 2.– P. 5-21.

311. LeBlanc G.A., Bain L.J. Chronic toxicity of environmental contaminants: sentinels and biomarkers // *Environ Health Perspect.*– 1997.– Vol.105.– Suppl. 1.– P.65-80.
312. Lenhoff H.M., Ruherford C., Heath H.D. Anomalies of growth and form in Hydra. Polarity, gradients and a neoplasia analog // *Nat. Cancer Inst. Monogr.*– 1969.– Vol.31.– P.709-737.
313. Loeb L.A. Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis // *Cancer Res.* – 1991. – Vol.51.- P. 3075 – 3079.
314. Lucke B. Carcinoma in the leopard frog // *J. Exp. Med.* – 1938. – Vol.68. – P. 457-467.
315. Lucke B. Kydney carcinoma in the leopard frog. A virus tumor // *Ann. New York Acad.* – 1952. - Vol.54. – P. 1093-1109.
316. Lucke B., Shlumberger H.G. The effect of temperature on the growth of frog carcinoma. 1. Direct microscopic observation on living intraocular transplants // *J. Exp. Med.* – 1949. – Vol.72. – P. 321-330.
317. Lunger P.D. A new intranuclear inclusion body in the frog renal adenocarcinoma // *J. Morphol.*– 1966.– Vol.118, № 4.– P. 581-588.
318. Lunger P.D. Cytoplasmic filaments and associated Lucke viruses in the frog renal adenocarcinoma // *J. Morphol.*– 1967.– Vol.123, № 1.– P. 63-69.
319. Lunger P.D., Came P.E. Cytoplasmic viruses associated with Lucke tumor cells // *Virology.*– 1966.– Vol.30, № 1.– P. 116-126.
320. Lunger P.D., Darlington R.W., Granoff A. Cell-virus relationships in the Lucke renal adenocarcinoma: an ultrastructure study // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*– 1965.– Vol.126, № 1.– P. 289-314.
321. Maes R., Granoff A. Viruses and renal carcinoma of *Rana pipiens*. IV. Nucleic acid synthesis in frog virus 3-infected BHK 21/13 cells // *Virology.*– 1967.– Vol.33, № 3.– P. 491-502.
322. Manzo G. Phylogenesis-ontogenesis-oncogenesis // *Med. Hypothesis.*– 1989.– Vol.30, 4.– P.245-257.
323. Marlow P.B., Mizell S. Evidence for rhythms of mitotic activity in normal and adenocarcinoma cells of the renal tubules of *Rana pipiens* // *J. Natl. Cancer Inst.*– 1976.– Vol.57, № 5.– P. 1069-1076.

324. Marlow P.B., Mizell S. Incidence of Lucke renal adenocarcinoma in *Rana pipiens* as determined by histological examination // *J. Natl. Cancer Inst.*– 1972.– Vol.48, № 3.– P. 823-829.
325. Mateyko G.M., Kopac M.J. Studies on the cytophysiology of frog renal adenocarcinoma // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*– 1965.– Vol.126, № 1.– P. 22-58.
326. Matos E.L., De Lustig E.S. Evaluation of the response of *Bufo arenarum* larvae to 20-methylcholanthrene // *Oncology.*– 1970.– Vol.24, № 1.– P. 68-78.
327. McKinnell R.G. Frog tumor controversy // *J. Natl. Cancer Inst.*– 1972.– Vol.49, № 5.– P. 1471-1474.
328. McKinnell R.G. Incidence and histology of renal tumors of leopard frogs from the North Central states // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*– 1965.– Vol.126, № 1.– Vol. 85-98.
329. McKinnell R.G. Reduced oncogenic potential associated with differentiation of the Lucke renal adenocarcinoma // *In Vivo.*– 1994.– Vol.8, № 1.– P. 65-69.
330. McKinnell R.G. The pluripotential genome of the frog renal tumor cell as revealed by nuclear transplantation // *Int. Rev. Cytol. Suppl.*– 1979, № 9.– P. 179-188.
331. McKinnell R.G., Carlson D.L. Lucke renal adenocarcinoma, an anuran neoplasm: studies at the interface of pathology, virology, and differentiation competence // *J. Cell. Physiol.*– 1997.– Vol.173, № 2.– P. 115-118.
332. McKinnell R.G., Cunningham W.P. Herpesviruses in metastatic Lucke renal adenocarcinoma // *Differentiation.*– 1982.– Vol. 22, № 1.– P. 41-46.
333. McKinnell R.G., Duplantier D.P. Are there renal adenocarcinoma-free populations of leopard frogs? // *Cancer Res.*, 1970.– Vol.30, № 11.– P. 2730-2735.
334. McKinnell R.G., Ellis V.L. Herpesviruses in tumors of postspawning *Rana pipiens* // *Cancer Res.*– 1972.– Vol.32, № 6.– P. 1154-1159.
335. McKinnell R.G., McKinnell B.K. Seasonal fluctuation of frog renal adenocarcinoma. Prevalence in natural populations // *Cancer Res.*– 1968.– Vol.28, № 3.– P. 440-444.
336. McKinnell R.G., Tarin D. Temperature-dependent metastasis of the Lucke renal carcinoma and its significance for studies on mechanisms of metastasis // *Cancer Metastasis Rev.*– 1984.– Vol.3, № 4.– P. 373-386.

холей, является противником положения теории опухолевого поля о поликлональном возникновении бластом.

10) Во всех описанных этим автором случаях бластом печени у радужной форели имелись множественные опухолевые узлы, по-видимому, поликлонального происхождения, что соответствует первому положению теории поля опухоли.

- 1) К этим взглядам, по мнению некоторых исследователей (В.А. Рыков), близка теория опухолевого поля R.A. Willis (1967), анализу положений которой (а также противопоставленной ей моноклональной концепции) посвящена глава 6 настоящей монографии.
- 2) В дальнейшем удалось показать ошибочность этого утверждения [см. работу Г.Б. Плисс, В.В. Худoley (1979)].
- 3) В настоящее время имеются основания полагать, что «лимфосаркомы» тритонов в действительности представляют собой инфекционные гранулемы (см. главу 7).
- 4) Эта тенденция в типе хордовых наблюдается г.о. в виде конвергентной эволюции; в ходе дивергенции она выражена относительно слабо (см. главу 4 настоящей монографии).
- 5) В этом отношении показательны опыты известного отечественного генетика А.С. Серебровского по успешному использованию летальных мутаций для снижения численности популяций насекомых-вредителей.
- 6) Здесь уместно упомянуть о спекуляциях с препаратами из печени и других органов акул, якобы обладающих противоопухолевой активностью, обычно аргументированных тем, что «акулы никогда не болеют раком». Сведения об опухолях печени, кожи, щитовидной железы, хрящевой и пигментной тканей у хрящевых рыб получены еще в старых работах (Шредерс В.Д., 1907) и обобщены в ряде сводок, в том числе и отечественных авторов (Финкельштейн Е.А., 1960, Плисс Г.Б. и Худoley В.В., 1979 и др.). Основания для употребления подобных препаратов не более весомы, чем предложение применять филе устойчивой к возникновению новообразований сельди в качестве противоопухолевого средства.
- 7) Впрочем, вопрос этот недостаточно ясен, так как по некоторым данным, во многом, правда, неполным, имеются случаи развития многослойного эпидермального эпителия не по способу анаболии, а с девиаций (Бажанов А.Н., 1978).
- 8) Мультицентричность опухолевых зачатков не следует путать с первичной множественностью опухолей. Патогенетическая сущность этих явлений различна. Последнее, согласно классическому требованию Т.Бильрота, представляет собой независимое развитие двух и более новообразований разного гистогенеза, тогда как первое - этап бластомогенеза, итогом которого является развитие одного или нескольких опухолевых узлов из одной ткани.
- 9) Последний автор, придерживаясь взглядов о стадийности опу-

337. McKinnell R.G., Tweedell K.S. Induction of renal tumors in triploid leopard frogs // *J. Natl. Cancer Inst.*— 1970.— Vol.44, № 5.— P. 1161-1166.
338. McKinnell R.G., Zambarnard J. Virus particles in renal tumors obtained from spring Rana pipiens of known geographic origin // *Cancer Res.*— 1968.— Vol.28, № 4.— P. 684-688.
339. Metabolism of benzo(a)pyrene in animals with high aryl hydrocarbon hydroxylase levels and high rates of spontaneous cancer / Busbee D.L., Guyden J., Kingston T., Rose F.L., Cantrell E.T. // *Cancer Lett.*— 1978.— Vol.4, № 2.— P. 61-67.
340. Metcalf M.M. Cancer in certain Protozoa // *Amer. J. Trop. Med. And hyg.*— 1928.— Vol.8.— P.545-547.
341. Meyer S. Die reaction von Nematoden auf cancerogene substanzen // *Pedobiologia.*— 1968.— Vol.8, № 1.— P.80-81.
342. Meyer-Rochow V.B., Asashima M., Moro S.D. Nephroblastoma in the clawed frog *Xenopus laevis* // *J. Exp. Anim. Sci.*— 1991.— Vol.34, № 5-6.— P. 225-228.
343. Minz B., Fleischman R.A. Teratocarcinomas and other neoplasms as development defects in gene expression // *Adv. Cancer Res.*— 1981.— Vol.34.— P.211-278.
344. Mizell M., McCue R., Charbonnet L. «Neonatal» tumour induction: the emerging immune surveillance mechanism and amphibian embryo tumorigenesis // *IARC Sci. Publ.*, 1978.— Vol.24, Pt 2.— P. 835-844.
345. Mizell M., Stackpole C.W., Halperen S. Herpes-type virus recovery from «virus-free» frog kidney tumors // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1968.— Vol.127, № 3.— P. 808-814.
346. Mizell M., Toplin I., Isaacs J.J. Tumor induction in developing frog kidneys by a zonal centrifuge purified fraction of the frog herpes-type virus // *Science*, 1969.— Vol.165, № 898.— P. 1134-1137.
347. Mizell M., Zambarnard J. Viral particles of the frog renal adenocarcinoma: causative agent or passenger virus? II. A promising model system for the demonstration of a «lysogenic» state in a metazoan tumor // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 1965.— Vol.126, № 1.— P. 146-169.
348. Mollier. Die Blumbildung in der embrionalen Leber des Menschen und Saugetiere // *Arch. fur micr. Anat. Bd. LXXIY* (цит. по А.А.Заварзину, 1945-1947).
349. Morek D.M. An organ culture study of frog renal tumor and its effects on normal frog kidney in vitro // *Oncology.*—1973.— Vol.28, № 6.— P. 536-552.

350. Morris V.L., Spear P.G., Roizman B. Some biophysical properties of frog viruses and their DNA // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1966, Vol.56, № 4.– P. 1155-1157.
351. Nace G.W., Ostrovsky D.S. Frog lysozyme. IV. Isozyme of lysozyme and the Lucke renal adenocarcinoma // J. Natl. Cancer Inst., 1977.– Vol.58, № 2.– P. 453-454.
352. Nace G.W., Suyama T., Iwata T. The relationship between a lysozyme-like enzyme and frog adenocarcinoma // Ann. N. Y. Acad. Sci.– 1965.– Vol.126, № 1.– P. 204-221.
353. Naegele R.F., Granoff A. Viruses and renal carcinoma of *Rana pipiens*. XV. The presence of virus-associated membrane antigen, № s) on Lucke tumor cells // Int. J. Cancer, 1977.– Vol.19, № 3.– P. 414-418.
354. Naegele R.F., Granoff A. Viruses and renal carcinoma of *Rana pipiens*. 13. Transmission of the Lucke tumor by herpesvirus-containing ascitic fluid from a tumor-bearing frog // J. Natl. Cancer Inst., 1972.– Vol.49, № 1.– P. 299-303.
355. Naegele R.F., Granoff A., Darlington R.W. The presence of the Lucke herpesvirus genome in induced tadpole tumors and its oncogenicity: Koch-Henle postulates fulfilled // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1974.– Vol.71, № 3.– P. 830-834.
356. Nayar K.K., Arthur E., Balls M. Transmission of an amphibian lymphosarcoma to and through insects // Oncology.– 1970.– Vol.24, № 5.– P. 370-377.
357. Needham J. Biochemistry and Morphogenesis, Cambridge, 1942.
358. Neucomme S. The New Test for stadyng ceratain categories of carcinogenic substances // Proc Eur. Soc. Drug Toxiciti, 1973.– Vol.15.– P.228-235.
359. Newt squamous carcinoma proves phylogenetic conservation of tumors as caricatures of tissue renewal / Zilakos N.P., Tsonis P.A., Del Rio-Tsonis K., Parchment R.E. // Cancer Res.– 1992.– Vol.52, № 18.– P. 4858-4865.
360. Nitta K., Kawauchi H., Takayanagi G. Interaction of urinary glycoproteins of cancer-bearing and normal rats with frog egg agglutinins // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).– 1983.– Vol.31, № 10.– P. 3736-3739.
361. Nitta K., Takayanagi G., Kawauchi H. Reactivity of lectin from *Xenopus laevis* eggs towards tumor cells and human erythrocytes // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).– 1984.– Vol.32, № 6.– P. 2325-2332.

Василий Николаевич Манских

### Очерки эволюционной онкологии

Под общей редакцией *профессора Перельмутера В.М.*

Подготовлен к печати в Редакционно-издательском отделе СибГМУ

РИО СибГМУ – 634050, г. Томск, пр. Ленина, 107

Редактор *И.А. Зеленская*

Обложка *А.Н. Побережный*

Верстка и оригинал-макет *А.Н. Побережный*

Подписано в печать

Формат 60\*84/16 Бумага офсетная

Печать офсетная. Гарнитура “Times”

Тираж 50 экз. Заказ №

Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии СибГМУ

Россия, г. Томск, ул.

Тел.

**Сноски**

pyrrhogaster // *Cancer Res.*— 1970.— Vol.30, № 11.— P. 2691-2694.

362. Ogilvie D.J., McKinnell R.G., Tarin D. Temperature-dependent elaboration of collagenase by the renal adenocarcinoma of the leopard frog, *Rana pipiens* // *Cancer Res.*— 1984.— Vol.44, № 8.— P. 3438-3441.
363. Okamoto M. Induction of ocular tumor by nickel subsulfide in the Japanese common newt // *Cynops pyrrhogaster* // *Cancer Res.*— 1987.— Vol.47, № 19.— P. 5213-5217.
364. Okamoto M. Simultaneous demonstration of lens regeneration from dorsal iris and tumor production from ventral iris in the same newt eye after carcinogen administration // *Differentiation*, 1997.— Vol.61, № 5.— P. 285-292.
365. Ord M.J. Effect N-methyl-N-nitroso-urethane on *Amoeba* // *Nature.*— 1965.— Vol.206.— P.443.
366. Outzen H.C., Custer R.P. Differentiation of a methylcholanthrene-induced sarcoma to a benign plexiform fibroneural tumor in an adult frog (*Rana pipiens*). Possible influence of host regenerative capacity // *Am. J. Pathol.*, 1976.— Vol.85, № 1.— P. 183-194.
367. Outzen H.C., Custer R.P., Prehn R.T. Demonstration of an inverse relationship between regenerative capacity and oncogenesis in the adult frog, *Rana pipiens* // *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1975.— Vol. 64.— P.383-386.
368. Outzen H.C., Custer R.P., Prehn R.T. Influence of regenerative capacity and innervation on oncogenesis in the adult frog, № *Rana pipiens* // *J. Natl. Cancer Inst.*, 1976.— Vol.57, № 1.— P. 79-84.
369. Papilloma in bullfrogs / Oliveira de Souza C.W., Arantes G.J., Coelho H.E., Lucio N.F., Ribeiro da Silva N., Lucio W.F. // *Rev. Centro Cienc. Biomed. Univ. Fed. Uberlandia*, 1985.— Vol.1, № 1.— P. 63-65.
370. Pawell N.A., Sayce C.S., Tufts D.E. Hyperplasia in an estuarian bryozoan attributable to coal tar derivatives // *Fish. Res. Board Canada*, 1970.— Vol.27.— P.2095-2096.
371. Peculiarities of N-nitramines carcinogenic action / Pliss G.B., Zabezhinski M.A., Petrov A.S., Khudoley V.V. // *Arch. Geschwulstforsch.*, 1982.— Vol.52, № 8.— P. 629-634.
372. Peters E., Halcs J., McCartney H. Calicoblastic neoplasms in *Acropora palmata*, with a review of reports on anomalies of growth form in corals // *J. Nat. Cancer Inst.*, 1986.— Vol.76. P. 895-912.

373. Pfeiffer C.J., Asashima M. Gastric leiomyomas in the Japanese newt, *Cynops pyrrhogaster*; ultrastructural observations // *J. Comp. Pathol.*– 1990.– Vol.102, № 1.– P. 79-87.
374. Pfeiffer C.J., Asashima M., Hirayasu K. Ultrastructural characterization of the spontaneous papilloma of Japanese newts // *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.*, 1989.– Vol.21, № 4.– P. 659-668.
375. Picard J.J., Afifi A., Pays A. An oncogenic cell line inducing transplantable metastasizing adeno-carcinomas in *Xenopus borealis* // *Carcinogenesis* 1983.– Vol.4, № 6.– P. 739-743.
376. Pizzarello D.J., Wolsky A. Carcinogenesis and regeneration in newts // *Experientia.*– 1966.– Vol.22, № 6.– P. 387-388.
377. Platz R.D., Kleinsmith L.J. Heterogeneity and specificity of non-histone nuclear phosphoproteins // *Comp. Biochem. Physiol.*, 1976.– Vol.55, № 1.– P. 9-18.
378. Prehn R.T. Immunosurveillance, regeneration and oncogenesis // *Prog. Exp. Tumor Res.*, 1971 Vol. 14.– P.1-24.
379. Preventive action of garlic on aflatoxin B1-induced carcinogenesis in the toad *Bufo regularis* / El-Mofty M.M., Sakr S.A., Essawy A., Abdel Gawad H.S.// *Nutr. Cancer.*– 1994.– Vol.21, № 1.– P. 95-100.
380. Pronephric carcinoma: chromosomes of cells rescued from apoptosis by an oncogenic herpesvirus detected with a polymerase chain reaction / Carlson D.L., Williams J.W., Rollins-Smith L.A., Christ C.G., John J.C., Williams C.S., McKinnell R.G. // *J. Comp. Pathol.*– 1995.– Vol.113, № 3.– P. 277-286.
381. Przybelski R.J., Tweedell K.S. Karyotype analysis of a frog pronephric tumor cell line // *Exp. Cell. Biol.*, 1978.– Vol.46, № 5.– P. 289-297.
382. Purifoy D., Naegele R.F., Granoff A. Viruses and renal carcinoma of *Rana pipiens*. XIV. Temperature-sensitive mutants of frog virus 3 with defective encapsidation // *Virology.*– 1973.– Vol.54, № 2.– P. 525-535.
383. Rafferty K.A. The cultivation of inclusion-associated viruses from Lucke tumor frogs // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*– 1965.– Vol.126, № 1.– P. 3-21.
384. 4<sup>th</sup> Reduced prevalence of the Lucke renal adenocarcinoma in populations of *Rana pipiens* in Minnesota McKinnell R.G., Gorham E., Martin F.B., Schaad J.W. // *J. Natl. Cancer Inst.*– 1979.– Vol.63, № 3.– P. 821-824.
- the carcinogenic activity of the fungicide manganeseethylene-bisdithiocarbamate in the adult newt. *Triturus cristatus carnifex* // *Tumori.*– 1979.– Vol.65, № 2.– P. 163-167.
489. Zavanella T., Camerini E. Attempts of transmission of the newt melanoma by nucleic acids preparations // *Tumori.*– 1974.– Vol.60, № 2.– P. 123-141.
490. Zavanella T., Camerini E., Cappannini R. Nucleic acid activity of normal and tumor tissues in amphibians. II. Hot phenolic extraction // *Cancro.*– 1968.– Vol.21, № 5.– P. 497-510.
491. Zavanella T., Camerini E., Cappannini R. Nucleic acid activity of normal and tumor tissues in amphibians. I. Cold phenolic extraction // *Cancro.*– 1968.– Vol.21, № 5.– P. 477-496.
492. Zavanella T., Camerini E., Leone V.G. Biological activity of the nucleic acids in urodele amphibians // *Folia Hered. Pathol. (Milano).*– 1967.– Vol.16, № 4.– P. 195-202.
493. Zavanella T., Protti Necchi M. Oncogenic properties of nucleic acids extracted from a chemically induced melanoma // *Cancro.*– 1967.– Vol.20, № 2.– P.171-191.
494. Zavanella T., Zaffaroni N.P., Arias E. Testing of the fungicide maneb for carcinogenicity in two populations of the European crested newt // *Cancer Lett.*– 1980.– Vol.10, № 2.– P. 109-116.
495. Zdanov V.M., Tikchonenko T.I. Viruses as a factor of evolution exchange of genetic information in the biosphere // *Adv. Virus Res.*– 1974.– Vol.19.– P.361.
496. Zhu Y.M., Tian H.S. Inhibitory effects of secretio bufonis on carcinogenesis of the rat trachea with chick embryonic skin in culture // *Chung His. I. Chieh. Ho. Tsa Chih.*– 1989.– Vol.9, № 1.– P. 29-30, 36.
497. Zilakos N.P., Tsonis P.A. A spontaneous melanoma-like tumor in the adult newt *Triturus cristatus* // *Tumor Biol.*– 1991.– Vol.12, № 2.– P. 120-124.
498. Zilakos N.P., Zafiratos C.S., Parchment R.E. Stage-dependent genetically-based deformities of the regenerating newt limb from 4-nitroquinoline-N-oxide mutagenesis: potential embryonic regulation of cancer // *Differentiation.*– 1996.– Vol.60, № 2.– P. 67-74.
499. Zonal centrifuge applied to the purification of Herpesvirus in the Lucke frog kidney tumor / Toplin I., Mizell M., Sottong P., Monroe J. // *Appl. Microbiol.*– 1971.– Vol.21, № 1.– P. 132-139.
500. Zwart P. A nephroblastoma in a fire-bellied newt, *Cynops*

- of tumors // Growth.– 1939.– Vol.3.– P.387.
477. Wong W.Y., Tweedell K.S. Two viruses from the Lucke tumor isolated in a frog pronephric cell line // Proc. Soc. Exp. Biol. Med.–1974.– Vol.145, № 4.– P. 1201-1206.
478. Yokota M., Sakakibara H., Kawauchi H. Separation of agglutinin from eggs of *Rana nigromaculata nigromaculata* Hallowell and its interaction with ascites hepatoma // Yakugaku Zasshi.– 1975.– Vol.95, № 1.– P. 5.
479. Zambarnard J. In vitro growth of Lucke renal tumor cells // J. Natl. Cancer Inst.– 1973, Vol.50, № 2.– P. 577-578.
480. Zambarnard J. Letter: In vitro growth of Lucke tumor cells // J. Natl. Cancer Inst., 1973.– Vol.51, № 3.– P. 1087.
481. Zambarnard J., McKinnell R.G. «Virus-free» renal tumors obtained from prehibernating leopard frogs of known geographic origin // Cancer Res.– 1969.– Vol.29, № 3.– P. 653-657.
482. Zambarnard J., Mizell M. Viral particles of the frog renal adenocarcinoma: causative agent or passenger virus? I. Fine structure of primary tumors and subsequent intraocular transplants // Ann. N. Y. Acad. Sci.– 1965.– Vol.126, № 1.– P. 127-145.
483. Zambarnard J., Vatter A.E. The effect of temperature change upon inclusion-containing renal tumor cells of leopard frogs // Cancer Res.– 1966.– Vol.26, № 10.– P. 2148-2153.
484. Zambarnard J., Vatter A.E. The fine structural cytochemistry of virus particles found in renal tumors of leopard frogs. I. An enzymatic study of the viral nucleoid // Virology.– 1966.– Vol.28, № 2.– P. 318-324.
485. Zambarnard J., Vatter A.E., McKinnell R.G. The fine structure of nuclear and cytoplasmic inclusions in primary renal tumors of mutant leopard frogs // Cancer Res.– 1966.– Vol.26, № 8.– P. 1688-1700.
486. Zavanella T. Environmental temperature and metastatic spread of melanoma in the crested newt // Cancer Lett.– 1985.– Vol.27, № 2.– P. 171-179.
487. Zavanella T., Arias E. Chromosome variation in two populations of the crested newt, *Triturus cristatus carnifex*, with different melanoma incidence // Cytobios.– 1982.– Vol.34, № 134.– P. 75-82.
488. Zavanella T., Arias E., Zaffaroni N.P. Preliminary study on
385. Reduction of papilloma size by ultraviolet irradiation in the Japanese newt, *Cynops pyrrhogaster* / Oka K., Kishi K., Shiroya T., Asashima M., Pfeiffer C.J. // J. Comp. Pathol.– 1992.– Vol.106, № 1.– P. 1-8.
386. Remane A. Die Grundlagen des natürlichen Systems, der vergleichenden Anatomie und der Phylogenetik, 2 Aufl., Leipzig: Seest. und Portig, 1956.
387. Renney D.C. Viruses and evolution // Jnt. Rev. Citol., 1974.– Vol.37.– P.21-52.
388. Ribbert H. Geschwulstlehre, Bonn, 1914.
389. Robbins S.L., Angell M. Basic Pathology / Ed. W.B. Sonders, 2 - ng, Philadelphia, 1976.
390. Robert J., Cohen N. Evolution of immune surveillance and tumor immunity: studies in *Xenopus* // Immunol. Rev., 1998.– Vol.166.– P.231-243
391. Robert J., Guiet C., Du Pasquier L. Lymphoid tumors of *Xenopus laevis* with different capacities for growth in larvae and adults // Dev. Immunol., 1994.– Vol.3, № 4.– P. 297-307.
392. Robert J., Guiet C., Du Pasquier L. Ontogeny of the alloimmune response against a transplanted tumor in *Xenopus laevis* // Differentiation, 1995.– Vol.59, № 3.– P. 135-144.
393. Robert J., Menoret A., Cohen N. Cell surface expression of the endoplasmic reticular heat shock protein gp96 is phylogenetically conserved // J. Immunol., 1999.– Vol.163 , № 8.– P. 4133-4139.
394. Rohrschneider L.R., Eisenman R.N., Leitch C.R. Identification of a Rous sarcoma virus transformation-related protein in normal avian and mammalian cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1979.– Vol.76, № 9.– P. 4479-4483.
395. Rollins L.A., McKinnell R.G. The influence of glucocorticoids on survival and growth of allografted tumors in the anterior eye chamber of leopard frogs // Dev. Comp. Immunol.– 1980.– Vol.4, № 2.– P. 283-294.
396. Rollins-Smith L.A., Cohen N. Effect of thymectomy on development of Lucke renal adenocarcinomas in virus-infected leopard frog tadpoles // J. Natl. Cancer Inst., 1982.– Vol.68, № 1.– P. 133-138.
397. Rose S.M., Rose F.C. Tumor agent transformation in *Amphibia* // Cancer Res. – 1952. - Vol.12. – P.1.
398. Rose F.L. Tumorous growths of the tiger salamander, *Ambystoma tigrinum*, associated with treated sewage effluent // Prog. Exp. Tumor Res., 1976.– Vol.20.– P.251-62.

399. Rose F.L., Harshbarger J.C. Neoplastic and possibly related skin lesions in neotonic tiger salamanders from a sewage lagoon // *Science*.– 1977.– Vol.196, № 4287.– P. 315-317.
400. Rose F.L. Tissue lesions of tiger salamanders (*Ambystoma tigrinum*): relationship to sewage effluents // Rosen P. On the reversibility of tumor cells // *Med. Hypotheses*.– 1981.– Vol.7, № 5.– P. 615-620.
401. Rosso G. Some biological aspects of cancer. Approach to a general theory of cancerogenesis // *Arch. Sci. Med. (Torino)*.– 1975.– Vol.132, № 4.– P. 187-192.
402. Ruben L.N. Lymphoreticular disorders and responses in *Xenopus laevis* the South African clawed toad // *Bibl. Haematol.*, 1970.– Vol.36.– P. 638-639.
403. Ruben L.N., Balls M. Further studies of a transmissible amphibian lymphosarcoma // *Cancer Res.*– 1967.– Vol.27, № 2.– P. 293-296.
404. Ruben L.N., Balls M., Stevens J. Cancer and super-regeneration in *Triturus viridescens* limbs // *Experientia*.– 1966.– Vol.22, № 4.– P. 260-261.
405. Ruben L.N., Stevens J.M. A comparison between granulomatosis and lymphoreticular neoplasia in *Diemictylus viridescens* and *Xenopus laevis* // *Cancer Res.*– 1970.– Vol.30, № 11.– P. 2613-2619.
406. Sadek I.A. Cutaneous papillomas of the Egyptian toad as a new model for screening the antitumor activity of ASTA-Z-7557 or cyclophosphamide // *Folia Morphol.(Praha)*.– 1985.– Vol.33, № 4.– P. 375-378.
407. Sadek I.A. Effect of cholic acid on tumor in the Egyptian toad // *Oncology*.–1986.– Vol.43, № 4.– P. 268-270.
408. Sadek I.A. Vitamin A and its inhibitory effect as tested on Egyptian toads // *Oncology* 1981.– Vol.38, № 1. P. 23-26.
409. Sadek I.A., Abdelmegid N. Ascorbic acid and its effect on the skin of *Bufo regularis* // *Oncology*.–1982.– Vol.39, № 6.– P. 399-400.
410. Sadek I.A., Abdul-Salam F. Effect of dietary fat on toad liver tumor induced by DMBA: ultrastructural studies // *Histol. Histopathol.*, 1994.– Vol.9, № 3.– P. 423-426.
411. Sadek I.A., Hayat L.G. Initiation and post-initiation chemopreventive effects of beta-carotene in toad liver carcinogenesis // *Histol. Histopathol.*, 1996.– Vol.11, № 2.– P. 357-360.
- pronephric cell surfaces after transformation by herpes virus // *J. Cell. Sci.*– 1976.– Vol.22, № 2.– P. 385-395.
462. Tweedell K.S., Wong W.Y. Frog kidney tumors induced by herpesvirus cultured in pronephric cells // *J. Natl. Cancer Inst.*– 1974.– Vol.52, № 2.– P. 621-624.
463. Ultrastructural criteria that prove the similarities between amphibian and human tumors / Abdelmeguid N.E., el-Mofty M.M., Sadek I.A., Essawy A.E., Abdel-Aleem E.A. // *Oncology*.– 1997.– Vol. 54, № 3.– P. 258-263.
464. Vadasz E., Kovacs T. Determination of the melanophore-stimulating hormone in melanoblastomatosis patients // *Arch. Geschwulstforsch.*– 1964.– Vol.22, № 4.– P. 309-314.
465. Vascular dissemination of tumor cells in relation to temperature-dependent metastasis in frogs / Juacaba S.F., McKinnell R.G., Hanson W.J., Tarin D. // *J. Natl. Cancer Inst.*– 1987.– Vol.78, № 2.– P. 259-264.
466. Virus-free adenocarcinoma of the frog summer phase tumor) transcribes Lucke tumor herpesvirus-specific RNA / Collard W., Thornton H., Mizell M., Green M. // *Science*.– 1973.– Vol.181, № 98.– P. 448-449.
467. Waddington C.H. Principles of Embryology.– London, 1956.
468. Wagtendonk W.J., van. Neoplastic equivalents of Protozoa // *Nat. Cancer Inst. Monogr.*– 1969.– Vol.31.– P.751-768.
469. Wallingford J.B. Tumors in tadpoles: the *Xenopus* embryo as a model system for the study of tumorigenesis // *Trends. Genet.*– 1999.– Vol.15, № 10.– P. 385-388.
470. White P.R. Abnormal corallites // *Science*.– 1965.– Vol.150.– P. 77-78.
471. Willis R.A. Pathology of tumors.– London, 1967.
472. Windsor J.R., Laflamme R.E., Hites R.A. Neoplastic skin lesions in salamanders from a sewage lagoon containing perylene // *Science*.– 1977.– Vol.198, № 4323.– P. 1280-1281.
473. Wirl G. Collagenolytic activity and cancerogenesis in the skin of the newt *Triturus cristatus* // *Arch. Geschwulstforsch.*– 1972.– Vol.40, № 2.– P. 111-115.
474. Wirl G., Seilern-Aspang F. Relations between the induction of skin cancer, collagen content in the skin and ascorbic acid synthesis in *Triturus cristatus* // *Arch. Geschwulstforsch.*– 1970.– Vol.35, № 1.– P. 36-43.
475. Wolf J. Die Krebskrankheit.– Jena, 1913.– Bd. 3.
476. Wolman M. 3,4-benzpyrene, Paramecium and the production

- laevis, *In Vitro Cell / Earley E.M., Reinschmidt D.C., Tompkins R., Gebhardt B.M. // Dev. Biol. Anim.*– 1995.– Vol.31, № 4.– P. 255-257.
449. Tsonis P.A. Effects of carcinogens on regenerating and non-regenerating limbs in amphibia // *Anticancer Res.*– 1983.– Vol.3, № 3.– P. 195-202.
450. Tsonis P.A., Del Rio-Tsonis K. Spontaneous neoplasms in amphibian // *Tumour Biol.*– 1988, Vol.9, № 4.– P. 221-224.
451. Tsonis P.A., Eguchi G. Carcinogens on regeneration. Effects of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and 4-nitroquinoline-1-oxide on limb regeneration in adult newts // *Differentiation.*– 1981.– Vol.20, № 1.– P. 52-60.
452. Tumors / Shields S.E., Ogilvie D.J., McKinnell R.G., Tarin D. // *J. Pathol.*– 1984.– Vol.143, № 3.– P. 193-197.
453. Tweedell K., Granoff A. Viruses and renal carcinoma of *Rana pipiens*. V. Effect of frog virus 3 on developing frog embryos and larvae // *J. Natl. Cancer Inst.*– 1968.– Vol.40, № 2.– P. 407-410.
454. Tweedell K.S. Adhesion of frog pronephric tumor cells to normal cells cultivated on microcarrier beads // *Clin. Exp. Metastasis.*– 1990.– Vol.8, № 3.– P. 227-239.
455. Tweedell K.S. Cytopathology of a frog renal adenocarcinoma in vitro with fluorescence microscopy // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*– 1965.– Vol.126, № 1.– P. 170-187.
456. Tweedell K.S. Experimental alteration of the oncogenicity of frog tumor cell-viral fractions // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*– 1972.– Vol.140, № 4.– P. 1246-1251.
457. Tweedell K.S. Induced oncogenesis in developing frog kidney cells // *Cancer Res.*– 1967.– Vol.27, № 11.– P. 2040-2052.
458. Tweedell K.S. Localization of glycoconjugates on the surfaces of pronephric tumor cells in vitro // *Histochemistry.*– 1982, Vol.75, № 4.– P. 507-521.
459. Tweedell K.S., Lazar K. Protein profiles of embryonic, adult and transformed frog kidney cells, *In Vitro Cell // Dev. Biol.*– 1992.– Vol.28A, № 9-10.– P. 588-590.
460. Tweedell K.S., Malin J.H. Changes in nucleolar and ribosomal RNA of the frog kidney after malignant transformation by the Lucke tumor herpesvirus // *Exp. Cell. Biol.*– 1984.– Vol.52, № 3.– P. 196-206.
461. Tweedell K.S., Williams D.C. Morphological changes in frog
412. Sakr S.A., el-Mofty M.M., Mohamed A.M. Enhancement of hepatic tumors induced by N-nitrosodimethylamine in female toads *Bufo regularis* by oestrone // *Arch. Geschwulstforsch.*, 1989.– Vol.59, № 1.– P. 7-10.
413. Sasaki K., Saitoh M., Takayanagi G. Antitumor activity of egg lectin from frog. II. Increase of antitumor activity of egg lectin from *Rana japonica* in temporary stop of regional blood circulation after intravenous injection // *Yakugaku Zasshi*, 1978.– Vol.98, № 7.– P. 973-976.
414. Schipp R. The importance of cross-banded fibers for the fibrillogenesis in the sheath of chordoma of hybrid toad larvae // *Protoplasma*, 1969.– Vol.67, № 4.– P. 345-360.
415. Schipp R., Hemmer H., Flindt R. Comparative light and electron microscopy on chordoma of hybrid *Bufo* larvae // *Beitr. Pathol. Anat.*, 1968.– Vol.138, № 1.– P. 109-133.
416. Schmahl D., Habs M. Carcinogenicity of N-nitroso compounds. Species and route differences in regard to organotropism // *Oncology.*–1980.– Vol.37, № 4.– P. 237-242.
417. Seasonal and geographical changes of spontaneous skin papillomas in the Japanese newt *Cynops pyrrhogaster* / Asashima M., Komazaki S., Satou C., Oinuma T. // *Cancer Res.*– 1982.– Vol. 42, № 9.– P. 3741-3746.
418. Seilern-Aspang F. Induction of a carcinoma during the local effect of corticosterone on the skin of the new *Triturus cristatus* // *Naturwissenschaften*, 1969.– Vol.56, № 11.– P. 564.
419. Seilern-Aspang F. Malignant and benign growth of homologous skin implantations of *Triturus cristatus* in conjunction with the implantation site and seasonal rhythm // *Arch. Geschwulstforsch.*, 1966.– Vol.27, № 4.– P. 277-283.
420. Seilern-Aspang F., Kratochwil K. Experimental analysis of the controlling factors responsible for the proliferation of the epithelium and malignant epithelial tumors of *Triturus* // *Arch. Geschwulstforsch.*, 1963.– Vol.21, № 2.– P. 113-137.
421. Seilern-Aspang F., Kratochwil K. Spontaneous healing of an infiltrating and metastasizing epithelial tumor of *Triturus cristatus* depending on the site of origin and on the seasonal cycle // *Arch. Geschwulstforsch.*, 1963.– Vol.21, № 4.– P. 292-300.
422. Seilern-Aspang F., Wieser W., Weissberg M. Experimental studies on epidermal skin carcinoma in Amphibia // *Arch. Geschwulstforsch.*, 1966.– Vol.27, № 3.– P. 201-229.

423. Sheinin R. Tumor viruses as modifiers of the nuclear genome of eucariotic cells // *Ann. New York Acad. Sci.*, 1981.– Vol.361.– P.435-458.
424. Sherbert G.V. Epigenetic processes and their relevance to the study of neoplasia // *Adv. Cancer Res.*, 1970.– Vol.13.– P.97-167.
425. Shilo B.Z., Weinberg R.A. DNA sequences homologous to vertebrate oncogenes are conserved in *Drosophila melanogaster* // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1981.– Vol.78, 11.– P.6789-6792.
426. Shimamoto T., Kohno K., Tanaka K., Okada Y. Molecular cloning of human XPAC gene homologs from chicken, *Xenopus laevis* and *Drosophila melanogaster* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1991.– Vol.181, № 3.– P. 1231-1237.
427. Skinner M.S., Mizell M. The effect of different temperatures on herpesvirus induction and replication in Lucke tumor explants // *Lab. Invest.*, 1972.– Vol.26, № 6.– P. 671-681.
428. Shlumberger H.G., Lucke B. Tumors in fish, amphibians and reptiles // *Cancer Res.* – 1948. – Vol.8. – P. 657– 754.
429. Sparks A.K. Review of tumors and tumor-like conditions in Protozoa, Coelenterata, Plathelminthes, Annelida, Sipunculida and Arthropoda, excluding insects // *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, 1969.– Vol.31.– P.671-682.
430. Specific immunofluorescence test for detection of herpesvirus antigen in cells of the Lucke renal adenocarcinoma / Paul S.M., Mizelli M., Craige B., Blazek J., Skinner M. // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1972.– Vol.139, № 3.– P. 944-948.
431. Spontaneous regressive epitheliomas in the Japanese newt, *Cynops Pyrrhogaster* / Pfeiffer C.J., Nagai T., Fujimura M., Tobe T. // *Cancer Res.*– 1979.– Vol.39, № 6 Pt 1.– P. 1904-1910.
432. Squers D.F. Abnormal corallites // *Science*, 1965.– Vol.150.– P.78.
433. Squers D.F. Neoplasia in a coral? // *Science*, 1965.– Vol.148.– P.503-505.
434. Stackpole C.W. Herpes-type virus of the frog renal adenocarcinoma. I. Virus development in tumor transplants maintained at low temperature // *J. Virol.*– 1969.– Vol.4, № 1.– P. 75-93.
435. Stackpole C.W., Mizell M. Electron microscopic observations on herpes-type virus-related structures in The frog renal adenocarcinoma // *Virology.*– 1968.– Vol.36, № 1.– P. 63-72.
436. Stephan F. Tumors spontanees chez lea planarie *Dugesia ti-grina* // *Soc. Biol.*– 1962.– Vol.156, № 5.– P.920-922.
437. Stewart T.A., Mintz B. Successive generation of mice produced from an established culture line of euploid teratocarcinoma cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1981. – Vol.78. – P. 6314- 6318.
438. Stolk A. Chromaffinoma in *Amphioxys* // *Proc. Kon. Ned. Acad. Wetensch.* – 1961.- Vol.4. – P. 478 – 488.
439. Study of agglutination of mouse mammary carcinoma cell induced by egg agglutinin of *Rana catesbiana*. II. Phytohemagglutinin P and protamine / Takeda S., Kubota K., Endo Y., Matsuzawa T. // *Exp. Cell. Biol.*– 1981.– Vol.49, № 1.– P. 54-59.
440. Supovit S.C., Rosen J.M. Tumor specific poliadenilated RNAs from 7,12-dimethylbenz/a/ntrazen-inducid mammary tumors revealed through hybridization with fractionated single copy DNA // *Cancer Res.*– 1981.– Vol.41, № 10.– P.3827-3834.
441. Suss R. *Cancer Experiments and Concepts.*– N.J.-Heidelberg-Berlin, 1973.
442. Tarin D., McKinnell R.G., Nace G.W. Artificially induced metastasis by cells from spontaneous Lucke renal adenocarcinoma // *Invasion Metastasis.*– 1984.– Vol.4, № 4.– P. 198-208.
443. Temin H.M. On the origin of RNA tumor viruses// *Ann. Rev. Genet.*– 1974.– Vol.8.– P.155-177.
444. Temperature-dependent dissociation of Lucke renal adenocarcinoma cells / Seppanen E.D., McKinnell R.G., Tarin D., Rollins-Smith L.A., Hanson W. // *Differentiation.*– 1984.– Vol.26, № 3.– P. 227-230.
445. Temperature-dependent malignant invasion in vitro by frog renal carcinoma-derived PNKT-4B cells / McKinnell R.G., Bruyneel E.A., Mareel M.M., Tweedel K.S., Mekala P.R. // *Clin. Exp. Metastasis.*– 1988.– Vol.6, № 1.– P. 49-59.
446. Temperature-induced alterations in protein composition of newt papilloma cells / Asashima M., Koyama H., Shimada K., Pfeiffer C.J. // *Cell. Mol. Biol.*– 1989.– Vol. 35, № 6.– P. 669-677.
447. The carcinogenicity of some antimalarial drugs using the Egyptian toad *Bufo regularis* as a biological test animal / El-Mofty M.M., Khudoley V.V., Sakr S.A., Abdel-Gawad H.S. // *Nutr. Cancer.*– 1992.– Vol.18, № 2.– P. 191-198.
448. Tissue culture of a mixed cell thymic tumor from *Xenopus*