

48. Aaronson S. A. Chemical induction of focus-forming virus from non-producer cells transformed by murine sarcoma virus.—Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1971, 68, N 12, p. 3069—3072.
49. Activation of an endogenous type C virus by ultraviolet-irradiated herpes simplex virus types 1 and 2 / B. Hampar, S. A. Aaronson, J. G. Derge et al.—Ibid., 1976, 73, N 2, p. 646—650.
50. Type C virus activation in «non-transformed» mouse cells by UV-irradiated herpes simplex virus / B. Hampar, M. Hatanaka, G. Aulakh et al.—Virology, 1977, 76, N 2, p. 876—881.
51. Boyd A., Derge J., Hampar B. Activation of endogenous type C virus in BALB/c mouse cells by herpesvirus DNA.—Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1978, 75, N 9, p. 4558—4562.
52. Roubal J., Vonka V. Multiplicity reactivation in UV-irradiated herpes simplex type 1 virus.—Intervirology, 1973, 1, N 1, p. 73—79.
53. Greenberger J. S., Aaronson S. A. Cycloheximide induction of xenotropic type C virus from synchronized mouse cells: Metabolic requirements for virus activation.—J. Virology, 1975, 15, N 1, p. 64—70.
54. Dunn C. Y., Aaronson S. A., Stephenson J. R. Interactions of chemical indices and steroid enhancers of endogenous mouse type-C RNA viruses.—Virology, 1975, 66, N 2, p. 579—588.
55. Aaronson S. A., Dunn C. High frequency C-type virus induction by inhibitors of protein synthesis.—Science, 1974, 183, N 4123, p. 422—424.
56. Long C. A., Suk W. A., Greenawald Ch. Activation of endogenous type C virus by amino acid alcohols.—Ibid., 1978, 88, N 1, p. 194—196.
57. Aksamit R., Christensen W., Long C. Characterization of type C virus induction by amino acid analogs.—Virology, 1977, 83, N 1, p. 138—149.
58. Cabradilla D., Robbins K. C., Aaronson S. A. Induction of mouse type C virus by translational inhibitors: evidence for transcriptional derepression of a specific class of endogenous virus.—Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1976, 73, N 12, p. 4541—4545.
59. Induction of type C RNA virus by cycloheximide: increased expression of virus-specific RNA / S. A. Aaronson, G. R. Anderson, C. Y. Dunn, K. C. Robbins.—Ibid., 1974, 71, N 10, p. 3941—3945.
60. Appearance of murine leukemia virus in radiation-induced leukemic cells of NIH Swiss mouse / M. Okumoto, R. Nishikawa, Y. Takamori et al.—J. Radiat. Res., 1980, 21, N 1, p. 41.
61. Brewer P. P., Hellman K. B. Induction of endogenous murine type C virus by ultraviolet-irradiated herpes simplex virus: effect of metabolic inhibitors.—J. Gen. Virol., 1980, 46, N 2, p. 267—275.
62. Sydskis R., Roizman B. Polysomes and protein synthesis in cells infected with a DNA virus.—Science, 1966, 153, N 3731, p. 76—78.
63. Nishioka Y., Silverstein S. Degradation of cellular mRNA during infection by herpes simplex virus.—Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1977, 74, N 6, p. 2370—2374.
64. Мак-Ауслан Б. П. Ферменты, кодируемые ДНК-содержащими вирусами животных.—В кн.: Стратегия вирусного генома. М., 1975, с. 28—38.
65. Roizman B., Morse L. S. Human herpesvirus 1 as a model of regulation of herpesvirus macromolecular metabolism: a review.—IARC Sci. Publ., 1978, N 24, pt 1, p. 269—297.
66. Биология вирусов животных / Ф. Феннер, Б. Мак-Ослен, С. Мимс и др.—М.: Мир, 1977. Т. 1.—447 с.
67. Activation of mouse retrovirus by herpes simplex virus type 1 cloned DNA fragments / A. L. Boyd, L. Enquist, G. F. Vande Woude, B. Hampar.—Virology, 1980, 103, N 1, p. 228—231.
68. Induction of endogenous virus and thymidine kinase by bromodeoxyuridine in cell cultures transformed by Friend virus / W. Ostertag, G. Roesler, J. Krieg et al.—Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1974, 71, N 12, p. 4980—4985.
69. Camacho A., Spear P. G. Transformation of hamster embryo fibroblasts by a specific fragment of the herpes simplex virus genome.—Cell, 1978, 15, N 4, p. 993—1002.
70. Rapp F., Turner N. Biochemical transformation of mouse cells by herpes simplex virus types 1 and 2: comparison of different methods for inactivation of viruses.—Arch. Virol., 1978, 56, N 1/2, p. 77—78.
71. Malignant transformation of rat embryo fibroblasts by herpes simplex virus types 1 and 2 at suboptimal temperature / Gh. Darai, R. Braun, R. M. Flugel, K. L. Munk.—Nature, 1977, 265, N 5596, p. 744—745.
72. Comparison of properties of mouse cells transformed spontaneously by ultraviolet light-irradiated herpes simplex virus or by Simian virus 40 / B. Hampar, A. L. Boyd, J. G. Derge et al.—Cancer Res., 1980, 40, N 7, p. 2213—2222.
73. Kelman A. D., Gundberg C. M., Marott Sinex F. Repair of singlestranded breaks in host DNA when rabbit kidney cells are infected with herpes simplex virus type 2.—IARC Sci. Publ., 1978, N 24, pt 2, p. 415—421.
74. Davis D. B., Kinsbury D. T. Quantitation of the viral DNA present in cells transformed by UV-irradiated herpes simplex virus.—J. Virol., 1976, 17, N 3, p. 788—793.
75. The detection of virus DNA sequences in a herpes type 2 transformed hamster cell line (333—8—9) / A. C. Minson, M. E. Thouless, R. P. Eglin, G. Darby.—Int. J. Cancer, 1976, 17, N 4, p. 493—500.
76. Copple C. D., McDougall J. K. Clonal derivatives of a herpes type 2 transformed hamster cell line (333—8—9), cytogenetic analysis, tumorigenicity and virus sequence detection.—Ibid., p. 501—510.
77. Георгиев Г. П. О механизме онкогенеза: промоторная гипотеза.—Молекуляр. биология, 1981, 15, № 2, с. 261—273.
78. Hayward W. S., Neel B. G., Astrin S. M. Activation of a cellular oncogene by promotor insertion in ALV-induced lymphoid leukosis.—Nature, 1981, 290, N 5805, p. 475—490.
79. The integration sites of endogenous and exogenous Moloney murine leukemia virus / H. Putten, E. Terwindt, A. Berns, R. Jaenisch.—Cell, 1979, 18, N 1, p. 109—116.
80. Duff R. Quantitative transformation of Swiss/3T3 cells by UV-irradiated herpes simplex virus type 2.—IARC Sci. Publ., 1975, N 11, pt 2, p. 421—428.
81. Avery R., Levy J. A. Relationship of endogenous murine xenotropic type C virus production to spontaneous transformation of cultured cell.—J. Gen. Virol., 1978, 39, N 3, p. 427—435.
82. Darai G., Munk K. Neoplastic transformation of rat embryo cells with herpes simplex virus.—Int. J. Cancer, 1976, 18, N 4, p. 469—481.
83. Flannery V. L., Courtney R. J., Schaffer P. A. Expression of an early nonstructural antigen of herpes simplex virus in cells transformed in vitro by herpes simplex virus.—J. Virol., 1977, 21, N 1, p. 284—291.
84. Immunoprecipitation of polypeptides from hamster embryo cells transformed by herpes simplex type 2 / M. Suh, A. Kessous, N. Poirier, R. Simard.—Virology, 1980, 104, N 2, p. 303—311.
85. Kucera L. S. Herpes simplex virus-host cell interactions.—CRC Crit. Rev. Microbiol., 1979, 7, N 3, p. 215—244.
86. Frenkel N., Leiden J. The presence and expression of herpes simplex virus DNA in transformed cells.—In: Integration and excision DNA molecule. Berlin, 1978, p. 71—77.
87. Boyd A., Orme T., Boone C. Transformation of mouse cells with herpes simplex virus type 2.—IARC Sci. Publ., 1975, N 11, pt 1, p. 429—436.
88. Soria A. E., Boyd A. L. In vitro transformation of mouse cells with speared fragments of HSV-2 DNA.—In: Abstrs Annu. Meet. Amer. Soc. Microbiol., Atlantic City (N. Y.), 1976, p. 205.
89. Зильбер Л. А., Ирлин И. С., Киселев Ф. Л. Эволюция вирусно-генетической теории возникновения опухолей.—М.: Наука, 1975.—344 с.
90. Oncogenic transformation of rat embryo fibroblasts with photoinactivated herpes simplex virus: rapid in vitro cloning of transformed cells / L. S. Kucera, J. P. Gusdon, I. Edwards, G. Herbst.—J. Gen. Virol., 1977, 35, N 3, p. 473—485.
91. 5-Бромдезоксисуридин и мутагенный эффект онкогенного вируса SV-40 / Н. Б. Варшавер, Л. В. Горбунова, Л. Л.

Лукаш, Н. И. Шапиро.—Докл. АН СССР, 1978, 242, № 3, с. 707—710.

92. Theile M., Scherneck S., Geissler E. DNA of simian virus 40 mutates chinese hamster cells.—Arch. Virol., 1980, 65, N 3/4, p. 293—309.

Всесоюзный онкологический научный центр АМН СССР, Москва

Поступила 30.03 1982 г.

УДК 616—006—018

Я. Г. ЭРЕНПРЕЙС

Эмбриональные свойства опухолевых клеток: факты и гипотезы *

Вопрос об эмбриональных свойствах опухолевых клеток, поставленный Конгеймом более ста лет назад, и сегодня не утратил своей актуальности. Феномен фетализма (термин Кнох [1]) послужил основанием для проведения широких экспериментов и разнообразных теоретических предположений [1—9]. Мы попытались проанализировать полученные данные о каузальных отношениях между малигнизацией клеток и появлением у них эмбриональных признаков.

Некоторое биохимическое сходство опухолевых и эмбриональных клеток отмечено довольно давно [10, 11]. Однако начало систематического изучения этой проблемы связано с обнаружением в опухолях индивидуальных эмбриональных антигенов [8, 12]. В настоящее время антигенные проявления фетализма опухолевых клеток — наиболее детально разработанный раздел этой области. Установлено, что способность синтезировать α -фетопротейн, карциноэмбриональный антиген и другие белки эмбрионального типа — универсальное свойство опухолей различной локализации и гистогенеза [2—4, 13, 14]. Клетки эмбриональной тератокарциномы [15—17] и асцитного рака Эрлиха [18] имеют поверхностные антигены, общие с клетками эмбриона. Белки эмбрионального типа обнаружены также в ядре и ядрышке опухолевых клеток [19—21]. Опухоли синтезируют и выделяют в кровотоки различные гормоны, энзимы, характерные для клеток плода и плаценты [22—25]. Изоферментный спектр опухолей сходен со спектром изоферментов эмбриональных клеток и отличен от набора ферментов дефинитивного органа [1, 26, 27]. Способность к индуцированному синтезу

ферментов в опухолях печени и почек крысы такая же, как в этих органах во время перинатального периода, и отлична от соответствующих процессов в органах половозрелого животного [26]. Некоторые биологические свойства РНК [28] и набор тРНК [29, 30] также сходны для опухолевой и эмбриональной тканей. Опухоли вирусного происхождения подчиняются этим же закономерностям [31]. Биохимическое сходство опухолевых и эмбриональных клеток может иметь и функциональные последствия. Так, клетки эмбриональной карциномы мышей способны осуществлять морфологическую и метаболическую кооперацию с клетками ранних эмбрионов мышей. Дифференцированные производные тератокарциномы и нормальные фибробласты такой способностью не обладают [32, 33]. Слабее изучены ультраструктурные проявления сходства эмбриональных и опухолевых клеток; в основном выявлены их различия [34, 35]. Отмечен эмбриональный тип организации цитоплазматических органоидов (митохондрий, рибосом, эндоплазматического ретикулума) опухолевых клеток [36—39]. Обнаруженные в клетках опухолей хомяков вирусоподобные частицы выявляются также в клетках ранних эмбрионов, но отсутствуют в клетках половозрелого животного [40]. В связи с этим целесообразно привести данные Huebner et al. [41] о том, что группспецифические антигены онковирусов, интегрированных в геном нормальных клеток, значительно выражены в эмбриогенезе, а потом исчезают. На основании этого данные авторы развивают гипотезу, согласно которой основная роль генетической информации этих вирусов — участие в нормальном эмбриогенезе; результатом манифестации этой информации в постнатальном периоде является

* Статья публикуется в виде дискуссии.

малигнизация. Отмечено сходство в ультраструктурной организации опухолевых и герминативных клеток [42]. Одно из наиболее закономерных проявлений этого сходства — наличие в цитоплазме кольчатых пластин [43—46]. Высказано предположение, что появление этой структуры в опухолях можно рассматривать как экспрессию эмбриональных признаков [43].

Прежде чем перейти к анализу феномена фетализма опухолевых клеток, следует подчеркнуть, что понятие «эмбриональная клетка» является некой абстракцией. Те или иные клетки эмбриона обладают множеством разнообразных признаков, обусловленных различными механизмами и имеющими различное значение для эмбрионального развития. В опухолях ситуация еще более сложная, так как появление даже одного конкретного эмбрионального маркера для разных опухолей может иметь различный генезис [8]. Конечный вывод любого обобщающего анализа феномена фетализма в значительной степени зависит от того, какая группа явлений взята за основу, и поэтому, приходится встречаться как с отождествлением опухолевых клеток с эмбриональными [24, 47], так и с отрицанием всякого сходства между ними [9, 48, 49]. Часто рассмотрение вопроса о связи между эмбриональными и опухолевыми свойствами клеток начинают с формулы Potter [50] «Онкогенез есть блокированный онтогенез», точнее, с критики данной формулы. Этому автору упрекают как в устранении различий между опухолевыми и эмбриональными клетками [51], так и в том, что его формула не содержит ничего нового, кроме констатации некоторого сходства между этими объектами [52]. И. Н. Швембергер [53] возражает на том основании, что эта формула якобы предусматривает необратимо наследственный характер биохимического рисунка опухолевых клеток. В. С. Шапот [2] в принципе согласен с Potter, хотя и считает его мысль теоретически не разработанной. Отвечая на возражение Alexander [52], Potter [54] указывает, что суть его концепции кроется в определении «блокированный», т. е. в выделении именно отличий между опухолевыми и эмбриональными клетками, а вовсе не в их приравнивании. Он считает, что блок онтогенеза нормальной дифференциации и обуславливает опухолевые свойства клеток. Последнее положение разделяют также и некоторые другие авторы [55—57]. Однако мы анализировать его не будем, так как нашей целью является рассмотрение сходства опухолевых и эмбриональных клеток.

Многие исследователи [8, 26, 29, 57—59] полагают, что в основе фетализма лежат изменения регуляции генетической активности опухолевых клеток, возвращающие их по некоторым показателям к состоянию, свойственному определенным стадиям эмбрионального развития. Основные разногласия возникли в отношении вопроса о

каузальных отношениях между этим возвратом и малигнизацией. Существует мнение, что появление у опухолевых клеток эмбриональных признаков не имеет прямой связи с опухолевым ростом [5, 7, 55]. Основанием этому являются данные о том, что значительная часть метаболических особенностей опухолевых клеток, сближающих их с эмбриональными, наблюдается также при регенерации, отравлении и других неспецифических повреждениях [5, 52, 60, 61]. При такой трактовке вне анализа остаются признаки, присущие только опухолевым и эмбриональным клеткам и отсутствующие в регенерирующей печени [20, 21]. Хотя подобных данных пока немного, игнорировать их неправомерно, так как нельзя исключить, что именно эта группа признаков наиболее интимно связана с механизмом малигнизации. В. С. Шапот [2, 3] предлагает следующую схему становления эмбриональных черт опухолевых клеток. При регенерации, усиленном делении дифференцированных элементов тканей возникают относительно незрелые клетки — клетки эмбрионального типа, которые и являются мишенью для онкогенных воздействий. Это обусловлено их основными свойствами: повышенной митотической активностью (малигнизироваться могут только делящиеся клетки) и наличием несколько расшатанной «программы поведения». Превратившись в элементы неоплазмы, эти клетки сохраняют некоторые черты, характеризующие ту стадию онтогенетического развития, на которой их застала малигнизация. В соответствии с этим эмбриональные черты опухолевых клеток не являются следствием неопластического превращения или непосредственным компонентом этого процесса, а представляют собой лишь индикатор типа клеток, вступивших на путь малигнизации.

Существует и противоположная точка зрения — убеждение о том, что феномен фетализма представляет собой неотъемлемый компонент процесса малигнизации. Историческим предшественником такого взгляда являются старые «теории оплодотворения» Мюллера, Шлейха, Крафтона [62] — предположение о том, что рак является результатом оплодотворения соматической клетки другой клеткой или экзогенным микроразвитием. Эти идеи, квалифицированные в свое время как совершенно фантастические [63], сегодня, после открытия явлений гибридизации соматических клеток и интеграции генома онковирусов в геном клетки, таковыми уже не представляются. Tisseuil [47] заявляет, что рак является эмбрионом после оплодотворения клетки путем гетерогенной гибридизации; образуется ткань эмбрионального типа. Подобные представления развивает также Л. Б. Меклер [64]. Примечательно, что нормальные фибробласты после слияния со сперматозоидами действительно приобретают некоторые антигенные и морфологические свойства, характерные для трансформа-

ции нормальных клеток [65]. Экспериментально показано также, что отдельные этапы процесса малигнизации имеют общие черты с партеногенетической активацией яйцеклетки [66].

Центральное место среди «эмбриональных» концепций опухолевого роста занимает теория Конгейма, постулирующая возникновение опухолей из групп эмбриональных клеток или тканей, не использованных во время эмбрионального развития. До сих пор предлагаются все новые варианты этой теории. Бирд [по 24] развивает идею о том, что 10—30 % герминативных клеток, путешествующих во время эмбрионального развития к гонадам, не достигают своей цели; а задерживаются в разных местах организма; они и дают начало опухолям. Gurcho [24] развивает эту мысль далее. Он допускает, что герминативные клетки могут возникнуть и из соматических клеток путем дерепрессии их генетических потенциалов, в результате чего возникнет злокачественный рост. Busch [67] полагает, что процесс малигнизации начался вследствие дерепрессии фетальных генов, детерминирующих рост и инвазию. Отсутствие ингибиторов этих генов, продуцируемых только эмбриональными клетками, делает процесс неконтролируемым. Теория Конгейма стимулировала также и проведение экспериментальных исследований. Взрослым животным вводили эмбриональную ткань, органы или целые эмбрионы. Исходя из теории Конгейма, в результате таких прививок должны были возникнуть опухоли, однако закономерно получен отрицательный результат. Поэтому подобные эксперименты постепенно были прекращены, а основные постулаты теории Конгейма отвергнуты [48, 68]. Вопрос этот, однако, не может быть решен так однозначно. Следует учесть, что в основном эти опыты были проведены до установления закономерностей перевиваемости тканей и в них использовались нелинейные животные. Поэтому и не должен был наблюдаться опухолевый или вообще какой-либо рост. Строго говоря, опыты раннего периода лишь подтверждают закономерности тканевой совместимости, но не дают никакого права судить о теории Конгейма. В последнее время исследования с эмбриональными прививками возобновились (как правило, без ссылок на Конгейма). Результаты опытов, поставленных на сингенных животных, на редкость однозначны и противоположны приведенным. У мышей после пересадки в экстраутеринные места ранних (3—6-суточных) эмбрионов сингенных линий возникают тератомы и тератокарциномы [69—76]. В этих опытах примечательна одна деталь, на которую обычно не обращают особого внимания. Опухоли из эмбрионального материала иногда развиваются за срок, который значительно короче минимального латентного периода при индукции опухолей химическими канцерогенами. Последний, как известно, строго фиксирован для каждого вида и

для мыши равен 1—1,5 месяца [77]. Для возникновения опухолей из эмбриональных тканей достаточно срока, характерного для опухолевых перевивок [39]. Поэтому приходится допустить, что эмбриональные клетки уже наделены определенными неопластическими потенциями, которые при малигнизации неэмбрионального материала приобретаются во время латентного периода.

Не менее поражают результаты противоположных опытов. Высококвалифицированные клетки тератокарциномы после прививки эмбрионам закономерно утрачивают свою злокачественность и участвуют в нормальном эмбриогенезе, входя в состав нормальных органов и тканей [70, 78—82]. Разновидностью этих исследований являются опыты, в которых показана возможность замены ядра здоровой яйцеклетки ядром опухолевой без ущерба для эмбрионального развития. В подобных ранних исследованиях использовали ядра клеток аденокарциномы лягушки; эмбриональное развитие достигало личиночной стадии [83, 84]. Дальнейшим развитием этих опытов являются известные работы Mintz et al. [85—88], которые показали, что микроинъекция клеток тератокарциномы мышей в бластоцисты мышей приводит к развитию нормальной химерной мыши. Использование для прививки опухолевых клеток, полученных путем гибридизации двух опухолевых клеточных линий, дает аналогичный результат [60]. Обе группы явлений — малигнизация эмбриональных клеток без воздействия каким-либо канцерогеном и нормализация опухолевых клеток (не просто дифференциация и созревание, повсеместно наблюдаемые в опухолях [35], а именно нормализация, морфологическое и функциональное включение в состав нормальных тканей и органов) являются наиболее яркими и исключительными проявлениями наличия общих свойств у эмбриональных и опухолевых клеток. Большинство опухолей развивается не из эмбриональных клеток, а из дефинитивных соматических клеток взрослого организма. Тем не менее и в этом случае опухолевыми клеткам присущ комплекс эмбриональных свойств. Эмбрионализация, очевидно, является обязательным компонентом процесса малигнизации, а эмбриональные свойства — неотъемлемым атрибутом опухолевых клеток.

На основе представленных данных и положений нами в течение многих лет разрабатывается следующая гипотеза о связи между эмбриогенезом и онкогенезом [89, 90]. Опухолевая клетка — это эмбриональная клетка, лишенная возможности участия в нормальном эмбриогенезе. Такая ситуация может создаваться в двух случаях. Во-первых, клетки эмбриона выводятся из нормальных коррелятивных взаимоотношений с развивающимся организмом (например, путем прививки взрослому животному). Если условия опыта обеспечивают рост эмбриональной прививки, то

он имеет характер опухолевого роста. Сходный результат может быть получен при оплодотворении перезрелой яйцеклетки: у зародыша развиваются множественные опухоли, убивающие его в течение нескольких суток [91]. Во-вторых, эмбриональные свойства индуцируются у соматических клеток взрослого организма (например, воздействием химическим канцерогеном). Это длительный специфический процесс, сопоставимый с новым онтогенетическим циклом (а не порча или поломка чего-либо), для прохождения которого требуется латентный период, составляющий у всех видов около 6% средней продолжительности жизни [90]. Так как эмбриональные свойства в данном случае передаются не предназначенным для эмбриогенеза клеткам и последние, соответственно, лишены возможности участвовать в эмбриональном развитии, то эмбриональные свойства манифестируются как опухолевый рост. Как в первом, так и во втором случае эмбриональные свойства клеток закреплены в их геноме и персистируют потому, что клетки лишены возможности прохождения нормального эмбриогенеза; последний процесс, по-видимому, является единственным способом подавления эмбриональных свойств. Злокачественность же клеток в обоих случаях представляет собой функциональное состояние, определяемое несоответствием между эмбриональными свойствами клеток и неэмбриональными условиями их существования. Устранение этого несоответствия (например, путем введения опухолевых клеток в эмбрион) лишает клеток злокачественного фенотипа. Неоднократно указывалось, что у опухолевых клеток не обнаружено каких-либо специфических белков, ферментов, новых метаболических путей или других признаков, не встречающихся в нормальных клетках; «опухолевые маркеры» во всех случаях оказались присутствующими также и нормальными эмбриональными клеткам [1, 2, 56]. С точки зрения изложенной концепции механизма становления опухолевого роста никаких специфических свойств опухолевых клеток, кроме эмбриональных, и не должно быть. Единственной отличительной чертой опухолевых клеток являются эмбриональные свойства их, и ничего другого, кроме эмбрионализации, при малигнизации не происходит. По образному выражению Uriel [92], рак — это «миф Фауста на клеточном уровне» — мечта клетки об омоложении и бессмертии, реализация которой кончается фатально.

J. G. Erenpreis

EMBRYONAL PROPERTIES OF MALIGNANT CELLS: FACTS AND HYPOTHESES

Summary

Malignant cells possess many antigenic, metabolic and ultrastructural features which are in common with those of

embryonic cells. The most prominent manifestation of the similarity between the two types of cells is the transition of embryonal cells into tumour ones, and vice versa. It is hypothesized that malignant growth represents a response of embryonal cells to the lack of possibility for participating in normal embryogenesis. Such a situation may arise in two cases: either the normal correlation between embryonal cells and the developing embryo is violated or embryonic properties are induced in somatic cells of the adult organism. Nothing but fetalization occurs during malignization, i. e. tumour cells have no other properties but the fetal ones. The discrepancy between the embryonal character of the cells and their nonembryonic environment manifests itself as a malignant growth, and the elimination of the discrepancy (e. g. by implanting tumour cells into the embryo) puts an end to the malignant growth.

Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Ministry of Public Health, Latvian SSR, Riga

1. Knox W. E. Enzyme patterns in fetal, adult and neoplastic rat tissues.—2nd ed.—Basel; Karger, 1976.—359 p.
2. Шанор В. С. Биохимические аспекты опухолевого роста.—М.: Медицина, 1975.—304 с.
3. Шанор В. С. О происхождении эмбриональных черт неоплазмы и прогрессии опухолей.—Арх. патологии, 1977, 34, № 1, с. 3—11.
4. Винницкий В. Б. О природе толерантности организма к опухоли.—Эксперим. онкология, 1981, 3, № 2, с. 3—12.
5. Ibsen K. H., Fishman W. H. Developmental gene expression in cancer.—Biochim. et biophys. acta, 1979, 560, N 2, p. 243—280.
6. Embryonic antigen in cancer: Eighth meeting international society for oncodevelopmental biology and medicine. Abstracts of papers.—Tallinn, 1980.—140 p.
7. Ходосова И. А. Биохимические аспекты канцерогенеза.—М.: Наука, 1976.—208 с.
8. Абедев Г. И. Клеточные основы синтеза α -фетопротеина в нормальных и опухолевых тканях.—Эксперим. онкология, 1979, 1, № 1, с. 8—12.
9. Эренпрейс Я. Г. К вопросу об эмбриональном характере злокачественных клеток.—Вопр. клиники и лечения злокачеств. новообразований, Рига, 1961, вып. 7, с. 9—26.
10. Гринштейн Дж. Биохимия рака.—М.: Изд-во иностр. лит., 1951.—394 с.
11. Warbury O., Gawehn K., Geissler A. W. Umwandlung des embryonalen Stoffwechsels in Krebsstoffwechsel.—Z. Naturforsch., 1960, 156, N 6, S. 378—379.
12. Abelev G. I. Production of embryonal serum α -globulin by hepatomas: Review of experimental and clinical data.—Cancer Res., 1968, 28, N 7, p. 1344—1350.
13. Vincent R. G., Chu T. M., Lane W. W. The value of carcinoembryonic antigen in patients with carcinoma of the lung.—Cancer, 1979, 44, N 2, p. 685—691.
14. Benz E. J., Murnane M. J., Tonkonov B. L. Embryonic-fetal erythroid characteristics of a human leukemic cell line.—Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1980, 77, N 6, p. 3509—3513.
15. Surface antigens common to mouse cleavage embryos and primitive teratocarcinoma cells in culture/K. Artzt, P. Dubois, D. Bennett et al.—Ibid., 1973, 70, N 10, p. 2988—2992.
16. Stern P. L., Martin G. R., Evans M. J. Cell surface antigens of clonal teratocarcinoma cells at various stages of differentiation.—Cell, 1975, 6, p. 455—465.
17. Martin G. R., Smith S. Epstein Ch. J. Protein synthetic patterns in teratocarcinoma stem cells and mouse embryos

at early stages of development.—Develop. Biol., 1978, 66, N 1, p. 8—16.

18. Davies I. Expression of embryonic antigens at the surface of Ehrlich ascites-tumour cells.—Biochem. Soc. Trans., 1980, 8, N 4, p. 437—438.
19. Bush H. Nonhistone chromatin proteins of tumor cells.—Klin. Wochenschr., 1979, 57, N 6, p. 253—256.
20. A fetal protein in chromatin of Novikoff hepatoma and Walker 256 carcinosarcoma tumors that is absent from normal and regenerating rat liver/L. C. Yeoman, J. J. Jordan, R. K. Busch et al.—Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1976, 73, N 9, p. 3258—3262.
21. Purification and characterization of a nuclear DNA-binding phosphoprotein in fetal and tumor tissues/E. Durban, D. Roll, G. Beckner, H. Busch.—Cancer Res., 1981, 41, N 2, p. 537—545.
22. Munro-Neville A. Germ cell tumour markers.—Pathol. Res. and Pract., 1979, 165, N 1/2, p. 19.
23. Tatarinov Y. S. The diagnostic value of circulating trophoblast-specific β_1 -glycoprotein (TSG) in cancer patients.—Br. J. Cancer, 1980, 41, N 5, p. 821.
24. Gurchof Ch. The trophoblast theory of cancer (John Beard, 1857—1924) revisited.—Oncology, 1975, 31, N 5/6, p. 310—333.
25. Krebs E. T., Gurchof Ch. Trophoblast elements in cancer.—Science, 1946, 104, N 2700, p. 302.
26. Wu Ch. Biochemical correlation of oncogenesis with ontogenesis.—Int. J. Cancer, 1973, 11, N 2, p. 438—447.
27. Ove P., Jenkins M. D., Laszlo I. DNA polymerase patterns in developing rat liver.—Cancer Res., 1970, 30, p. 535—539.
28. Pottathil R., Meier H. Antitumor effects of RNA isolated from murine tumors and embryos.—Ibid., 1977, 37, N 9, p. 3280—3286.
29. Zamecnik P. C. Summary of symposium on transfer RNA and transfer RNA modification in differentiation and neoplasia.—Ibid., 1971, 31, N 5, p. 716—721.
30. Gonano F., Pirrò G., Silveti S. Foetal liver tRNA in rat hepatoma.—Nat. New Biol., 1973, 242, N 121, p. 236—237.
31. Cancer cells with a baby face.—New Sci., 1979, 82, N 1158, p. 812.
32. Gaunt S., Papaioannou V. F. Metabolic co-operation between embryonic and embryonal carcinoma cells of the mouse.—J. Embryol. and Exp. Morphol., 1979, 53, p. 263—275.
33. Stewart C. Aggregation between teratocarcinoma cells and preimplantation mouse embryos.—Ibid., 1980, 58, p. 289—302.
34. Дмитриева Н. П. Некоторые ультраструктурные особенности раковой клетки по сравнению с эмбриональной.—Вопр. онкологии, 1974, № 1, с. 62—69.
35. Райхлин Н. Т., Давид Г., Липшица К. Ультраструктура опухолей человека.—М.: Медицина, 1981.—550 с.
36. Ченцов Ю. С. Электронная микроскопия опухолевых клеток.—В кн.: Биология злокачественного роста/Под ред. Ю. М. Васильева. М., 1965, с. 100—121.
37. Bruni C. Distinctive cells similar to fetal hepatocytes associated with liver carcinogenesis by diethylnitrosamine.—J. Nat. Cancer Inst., 1973, 50, N 6, p. 1513—1528.
38. Эренпрейс Я. Г., Зирне Р. А. Электронно-микроскопическая характеристика асцитной гепатомы Зайдела.—Изв. АН ЛатвССР, 1975, № 9, с. 15—20.
39. Pierce G. B., Stevens L. C., Nakane P. K. Ultrastructural analysis of the early development of teratocarcinomas.—J. Nat. Cancer Inst., 1967, 39, N 4, p. 755—773.
40. Sobis H., Vandeputte M. Viruslike particles in hamster embryos, fetuses, and tumors.—Ibid., 1978, 61, N 3, p. 891—895.
41. Group-specific antigen expression during embryogenesis of the genome of the C-type RNA tumor virus: Implications for ontogenesis and oncogenesis/R. J. Huebner, G. J. Kelloff, P. S. Sarma et al.—Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1970, 67, N 1, p. 366—376.
42. Pierce G. B., Beals T. F. The ultrastructure of primordial germinal cells of the fetal testes and of embryonal carcinoma cells of mice.—Cancer Res., 1964, 24, N 9, p. 1553—1567.
43. Лихтенштейн В. Е. Радиальные цистерны в клетках меланомы.—Эксперим. онкология, 1980, 2, № 6, с. 57—60.
44. Wischnitzer S. The annulate lamellae.—Int. Rev. Cytol., 1970, 27, p. 65—100.
45. Эренпрейс Я. Г., Брамберга В. М. Электронная микроскопия в онкологии: достижения и задачи.—Изв. АН ЛатвССР, 1981, № 11, с. 9—24.
46. Annulate lamellae in spontaneous prolactin cell adenomas of the rat pituitary/K. Kovacs, E. Horvath, J. M. Bilbao, R. G. Ilse.—Anat. Anz., 1977, 141, N 1, p. 59—65.
47. Tisseuil P. J. Le cancer n'est-il que l'embryon d'une fécondation cellulaire par hybridation hétérogène d'un virus?—Bull. Soc. pathol. exot., 1977, 70, N 6, p. 565—569.
48. Шабад Л. М., Колесниченко Т. С., Сорокина Ю. Д. Трансплацентарный blastomogenesis и органические культуры.—М.: Медицина, 1975.—277 с.
49. Foulds L. Neoplastic development.—New York; London: Acad. press, 1969.—348 p.
50. Potter V. R. Recent trends in cancer biochemistry: the importance of studies on fetal tissue.—Canad. Cancer Conf., 1968, 8, p. 9—30.
51. Саламон Л. С. Рак и дисфункция клетки.—Л.: Наука, 1974.—320 с.
52. Alexander P. Foetal «antigens» in cancer.—Nature, 1972, 235, p. 137—140.
53. Швембергер И. Н. Рак и дифференцировка клетки.—Л.: Наука, 1976.—157 с.
54. Potter V. R. Phenotypic diversity in experimental hepatomas: The concept of partially blocked ontogeny.—Brit. J. Cancer, 1978, 38, N 1, p. 1—23.
55. Оленов Ю. М. Проблемы молекулярной генетики: Клетка. Онтогенез. Рак. Эволюция.—Л.: Наука, 1977.—206 с.
56. Ogawa K., Medline A., Farber E. Sequential analysis of hepatic carcinogenesis: the comparative architecture of preneoplastic, malignant, prenatal, postnatal and regenerating liver.—Brit. J. Cancer, 1979, 40, N 5, p. 782—790.
57. Longenecker J. P., Williams J. F. A mechanism of tumorigenesis: retrodifferentiation and reontogeny in cancer and its clinical significance.—Med. J. Austral., 1977, 2, N 8, p. 237—239.
58. Fiala S., Fiala A. E. Acquisition of an embryonic biochemical feature by rat hepatomas.—Experientia, 1970, 26, N 8, p. 889—890.
59. Stanislawski-Birencwajg M., Uriel J., Grabar P. Association of embryonic antigens with experimentally induced hepatic lesions in the rat.—Cancer Res., 1967, 27, p. 1990—1997.
60. Croce C. M. Cancer genes in cell hybrids.—Biochim. et biophys. acta, 1980, 605, N 4, p. 411—430.
61. Bonney R. J., Walker P. R., van Potter R. Enzyme patterns in parenchymal and non-parenchymal cells isolated from regenerating and regenerated rat liver.—Biochem. J., 1973, 136, N 4, p. 947—954.
62. Кавецкий Р. Е. Этиология и патогенез злокачественных опухолей.—В кн.: Общая и частная онкология/Под ред. А. В. Мельникова. М.; Л., 1940, т. 1, с. 333—369.
63. Рыжков В. Л. Основы учения о вирусных болезнях растений: (Общее учение о вирусах).—М.; Л.: Медгиз, 1944.—216 с.
64. Меклер Л. Б. Механизмы индукции опухолей в свете общей теории онтогенеза.—Усп. соврем. биологии, 1978, 85, № 1, с. 134—151.
65. In vitro consequences of sperm-somatic cell interactions/P. J. Higgins, E. Borenfreund, M. Z. Wahrman, A. Bendich.—Europ. J. Cancer, 1980, 16, N 8, p. 1047—1055.

66. *Setälä H.* Tumor promoting and co-carcinogenic effects of some non-ionic lipophilic-hydrophilic (surface active) agents: An experimental study on skin tumors in mice. Oy Weilin and Göös, Helsinki, 1956.—93 p.
67. *Busch H.* A general concept for molecular biology of cancer.—Cancer Res., 1976, 36, N 11, pt 2, p. 4291—4294.
68. *Петров Н. Н.* Экспериментальное воспроизведение злокачественных опухолей.—В кн.: Злокачественные опухоли/Под ред. Н. Н. Петрова. Л., 1947, т. 1, ч. 1, с. 267—367.
69. *Damjanov I.* Teratoma and teratocarcinoma in experimental animals.—Nat. Cancer Inst. Monogr., 1978, N 49, p. 305—306.
70. *Jacob F.* Le tératocarcinome expérimental de la souris.—Bull. Acad. nat. méd., 1979, 163, N 9, p. 941—943.
71. *Solter D., Dominis M., Damjanov I.* Embryo-derived teratocarcinoma. II. Teratocarcinogenesis depends on the type of embryonic graft.—Int. J. Cancer, 1980, 25, N 3, p. 341—343.
72. *Solter D., Dominis M., Damjanov I.* Embryo-derived teratocarcinoma. I. The role of strain and gender in the control of teratocarcinogenesis.—Ibid., 1979, 24, N 6, p. 770—772.
73. *Illmensee K.* Reversion of malignancy and normalized differentiation of teratocarcinoma cells in chimeric mice.—In: Genet. Mosaics and Chimeras in Mammals. New York; London, 1978, p. 3—25.
74. *Sobis H.* Induction of malignant and benign tumors with embryonic tissues.—Acta zool. et pathol. antverpien., 1978, N 72, p. 77—82.
75. *Mintz B., Cronmiller C., Custer Ph.* Somatic cell origin of teratocarcinomas.—Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1978, 75, N 6, p. 2834—2838.
76. *Diwan S. B., Stevens L. C.* Development of teratomas from the ectoderm of mouse egg cylinders.—J. Nat. Cancer Inst., 1976, 57, N 4, p. 937—942.
77. *Шабад Л. М.* Очерки экспериментальной онкологии.—М.: Изд-во АМН СССР, 1947.—591 с.
78. *Participation of cultured teratocarcinoma cells in mouse embryogenesis* / V. E. Papaioannou, R. L. Gardner, M. W. McBurney et al.—J. Embryol. and Exp. Morphol., 1978, 44, p. 93—104.
79. *Condamine H.* Le tératocarcinome de la souris: origine et relation avec les cellules embryonnaires précoces.—Reprod., nutr., dévelop., 1980, 20, N 2, p. 479—522.
80. *Pierce G. B.* Differentiation and cancer.—In: Cell differentiation. Copenhagen, 1972, p. 109—114.
81. *Martin G. R.* Teratocarcinomas and mammalian embryogenesis.—Science, 1980, 209, N 4458, p. 768—776.
82. *Tumorigenicity of embryonal carcinoma as an assay to study control of malignancy by the murine blastocyst* / G. B. Pierce, S. H. Lewis, G. J. Miller et al.—Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1979, 76, N 12, p. 6649—6651.
83. *King T. J., Di Berardino M. A.* Transplantation of nuclei from the frog renal adenocarcinoma. I. Development of tumor nuclear-transplantant embryos.—Ann. New York Acad. Sci., 1965, 126, N 1, p. 115—126.
84. *Di Berardino M. A., King T. J.* Transplantation of nuclei from the frog renal adenocarcinoma. II. Chromosomal and histological analysis of tumor nuclear-transplant embryos.—Develop. Biol., 1965, 11, N 2, p. 217—242.
85. *Mintz B., Illmensee K.* Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells.—Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1975, 72, N 9, p. 3585—3589.
86. *Illmensee K., Mintz B.* Totipotency and normal differentiation of single teratocarcinoma cells cloned by injection into blastocysts.—Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1976, 73, N 2, p. 549—553.
87. *Mintz B., Cronmiller C.* Normal blood cells of anemic genotype in teratocarcinoma-derived mosaic mice.—Ibid., 1978, 75, N 12, p. 6247—6251.
88. *Mintz B.* Normalized gene expression in differentiation of mouse teratocarcinoma cells.—In: Cell Different. Microorganism, Plants and Animals. Jena, 1977, p. 351—360.
89. *Эренпрейс Я. Г.* Роль нуклеиновых кислот в дифференцировке и малигнизации.—Рига: Изд-во АН ЛатвССР, 1963.—168 с.
90. *Erenpreiss J.* Ievads eksperimentālā onkoloģijā.—Rīga: Zvaigzne, 1977.—194 lp.
91. *Witschi E.* Experimentally produced neoplasm in the frog.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1930, 27, N 6, p. 475—477.
92. *Uriel J.* Cancer, retrodifferentiation, and the Myth of Faust.—Cancer Res., 1976, 36, N 11, pt 2, p. 4269—4275.

Латвийский НИИ экспериментальной и клинической медицины МЗ ЛатвССР, Рига

Поступила 20.09 1981 г. Рига

В ИЗДАТЕЛЬСТВЕ «НАУКОВА ДУМКА» В 1983 г. ВЫЙДЕТ В СВЕТ КНИГА:

Ганина К. П., Коханевич Е. В., Мельник А. Н.

Диагностика предопухолевых и опухолевых процессов шейки матки.

Киев: Наук. думка, 1983 (IV кв.)—20 л.—4 р. 10 к. 3000 экз.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ЗАКАЗЫ НА ЭТУ КНИГУ ПРИНИМАЕТ КНИЖНЫЙ МАГАЗИН ИЗДАТЕЛЬСТВА «НАУКОВА ДУМКА» (252001 КИЕВ-1, ул. КИРОВА, 4).

В монографии обобщены литературные данные и результаты собственных комплексных исследований предопухолевых и опухолевых процессов шейки матки с помощью клинических, эндоскопических, морфологических и цитологических методов. Приведены результаты изучения эпителиальных и сосудистых тестов в области влагалищной части и цервикального канала шейки матки методами кольпоскопии и цервикоскопии. Дана цитологическая характеристика цервикальных мазков и гистологических препаратов материала целенаправленных и конусовидных биопсий. Проведено сопоставление данных кольпоцервикоскопии, цитологии и гистологии при различных патологических процессах шейки матки, позволяющие дифференцировать доброкачественные гиперпластические и метапластические процессы, предраковые состояния и злокачественные опухоли шейки матки.

Для врачей акушеров-гинекологов, онкологов, цитологов, морфологов и студентов медицинских институтов.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 576.311

В. П. ШЕЛЕПОВ, С. Я. ДАВЫДОВА, В. С. ШАПОВ

Отклонения в уровне гормонов в биологических жидкостях организма не могут служить единственным критерием для суждения о расстройствах эндокринной регуляции и биологическом эффекте гормонов. Необходимо также учитывать изменения в чувствительности тканей-мишеней к гормональному стимулу, которая зависит от состояния их рецепторного аппарата. В здоровом, нормально функционирующем организме, между количеством рецепторов и уровнем гормонов в крови существует и поддерживается динамическое равновесие [1—6]. Такое подвижное, но сбалансированное состояние направлено на оптимизацию условий совокупного функционирования систем организма. Это обстоятельство необходимо принимать во внимание, поскольку установлен факт изменения гормонального статуса у стареющего организма [7, 8] и у лиц со злокачественными опухолями [9—11]. Согласно гипотезе В. М. Дильмана, М. Н. Остроумовой [12], диабет пожилых людей (не порожденный дистрофией поджелудочной железы) способствует возникновению новообразований. Причем провоцирующим фактором считается повышенный уровень инсулина в крови. Нашей задачей было выяснить, существуют ли сходные черты в реактивности стареющего организма и организма с опухолью, а также причины гипергликемии при старении. Мы применили глюкозо-толерантный тест (ГТТ), параллельно определяя уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови.

Методика исследований. Опыты проводили на 22—26-месячных самцах белых беспородных крыс массой 470—670 г. Животных содержали на стационарной, сбалансированной диете вивария. Кровь брали из хвостовой вены под эфирным наркозом до и спустя 30, 60, 120, 180 мин после нагрузки глюкозой, которую вводили внутривенно из расчета 100 мг на 100 г массы животных. Содержание глюкозы в сыворотке крови определяли ферментативным глюкозооксидазным методом [13], ИРИ — при помощи стандартных наборов («CEA-IRE-SORIN», Италия), концентрацию иммунореактивного глюкагона (ИРГ) — при помощи радиоиммунологического набора («Radioassay Systems Laboratories Incorporation», США), для чего кровь обрабатывали согласно прилагаемой к набору инструкции, кортикостероиды — применяя радиоиммунологические наборы

О сродстве нарушений гормональной регуляции в стареющем организме и организме с опухолью

Cortipac («Amersham», Великобритания). Полученные результаты обрабатывали статистически [14], используя критерий Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение. При определении исходного уровня глюкозы в сыворотке крови старых крыс отмечена гипергликемия (повышение уровня сахара на 20—30% по сравнению с уровнем у молодых здоровых животных) (рис. 1), причем на фоне гиперинсулинемии (рис. 2). Подобное несоответствие, известное и ранее, обычно объясняли гиперсекрецией глюкагона и глюкокортикоидов, стимулирующих гликогенолиз и глюконеогенез в печени. В наших опытах уровень ИРГ у старых крыс был снижен в 2—6 раз по сравнению с таковым, у молодых — 1,5-месячных здоровых животных, а содержание в крови глюкокортикоидов действительно было повышено в 1,5 раза. Гипергликемия у старых животных не может быть объяснена усилением гликогенолизом в печени, так как повышенный уровень ИРИ и пониженное содержание ИРГ создают неблагоприятные условия для этого процесса. Гипергликемия не может быть и следствием повышенной продукции глюкокортикоидов и стимулированного ими про-

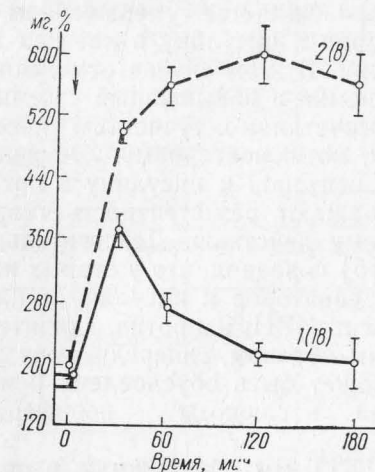


Рис. 1. Изменение уровня глюкозы (в мг%) в сыворотке крови старых крыс после нагрузки глюкозой:

1 — крысы I группы; 2 — крысы II группы. Стрелками обозначен момент введения глюкозы. В скобках указано количество животных в каждой группе.