

# Нарушения системных связей в организме на примере перевиваемых опухолей

**Шабалкин И. П.**

*д.б.н., ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115447, Москва, Россия, Каширское шоссе 24*

**Григорьева Е. Ю.**

*д.б.н., ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115447, Москва, Россия, Каширское шоссе 24*

**Гудкова М. В.**

*к.б.н., ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115447, Москва, Россия, Каширское шоссе 24*

**Стукалов Ю. В.**

*к.х.н., ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115447, Москва, Россия, Каширское шоссе 24*

**Шабалкин П. И.**

*к.м.н., ФГБУ ФНКЦ «Детской онкологии, гематологии и иммунопатологии имени Дмитрия Рогачёва» Минздрава России 117998, Москва, Россия ул. Саморы Машела 1, e-mail: p.shabalkin@gmail.com*

Методом цитофотометрии на 3 экспериментальных моделях растущих опухолей солидного типа показано, что действие опухоли на организм включает в себя 2 стадии: 1 стадия – прямое, то есть непосредственное действие опухоли на орган-мишень; 2 стадия – опосредованное влияние опухоли, заключающееся в изменении функциональных взаимоотношений клеточных популяций других органов под влиянием трансформированных клеток органа-мишени.

**Ключевые слова:** опухоль, мишень, трансформированная клетка

## Введение

Известно, что развитие онкологического процесса в организме – результат изменений функционирования нормальных клеток, касающихся с одной стороны, первичного очага малигнизации, с другой – реакций органов и тканей организма-опухоленосителя на эффект присутствия опухоли. Это подразумевает, что опухолевый рост первоначально является по большей части, «местным процессом» [9].

В то же время экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что со временем нарушения физиологических процессов затрагивают различные органы/ткани организма. Таким образом, можно сказать, что патогенез включает в себя, как минимум 2 стадии болезни, и, соответственно, к терапии заболевания должен быть свой особый подход.

Если в первом случае основная задача онколога сводится к возможности провести радикальное лечение, позволяющее максимально увеличить продолжительность жизни

онкологическому больному, то вторая задача для своего решения требует восстановления нормальной структуры и функций тех систем организма, которые были поражены во время болезни. В качестве примера рассмотрим более подробно механизмы нарушений системных связей в организме при канцерогенезе в условиях действия на него перевиваемых опухолей.

## Материалы и методы исследования

Принимая во внимание, что онкологические заболевания считаются болезнью генетического аппарата клетки [1], оценить характер функциональных событий, происходящих в организме под влиянием опухоли можно по такому тесту как показатель  $K_{\text{фаген}}$  [6; 7].  $K_{\text{фаген}}$  – коэффициент функциональной активности генома клетки – величина выводимая из отношения гистон/ДНК после определения оптической плотности ядра, окрашенного по Фельгену (окраска на ДНК) и нафтоловым желтым S (окраска на гистоны). Установлено, что  $K_{\text{фаген}}$  отражает изменение функционального состояния генома клетки. Учитывая сказанное, было изучено изменение функциональных связей между органами в процессе действия на организм мыши перевиваемых опухолей: меланомы В-16, карциномы легкого Льюис (КЛЛ), а также саркомы Кроккера (С-180). Материалом для анализа служили мазки и отпечатки как опухолей, так и разных органов. Во всех опытах контролем служили 5-7 интактных животных соответствующих линий. Препараты обрабатывали по описанной ранее методике [6-8]. После определения на микроспектрофотометре «Univar» (Австрия) значения  $K_{\text{фаген}}$  для каждой из анализируемых клеток строили гистограммы распределения клеток в зависимости от значений  $K_{\text{фаген}}$  в группе стандарт – опыт. Следует отметить, что «стандарт» в нашем контексте означает объект, который взят в качестве «контроля» по отношению к другому объекту («опыту») в одной и той же группе сравнения.

Причём, как было показано ранее [7; 8], если в популяции («опыт») доля клеток, идентичных по величине  $K_{\text{фаген}}$  клеткам другой популяции («стандарт»), превышает процентное число последних не менее, чем на 1/3 и группируются они слева от модального класса клеток «стандарта», то клетки «опыта» вызывают изменение значений  $K_{\text{фаген}}$  клеток «стандарта» в сторону возрастания, а если справа, то клетки «опыта» оказывают противоположное действие. Это означает, что популяция клеток «стандарта» переходит в качественно новое состояние, соответствующее либо росту, либо, наоборот, снижению в ней степени дифференцировки клеток.

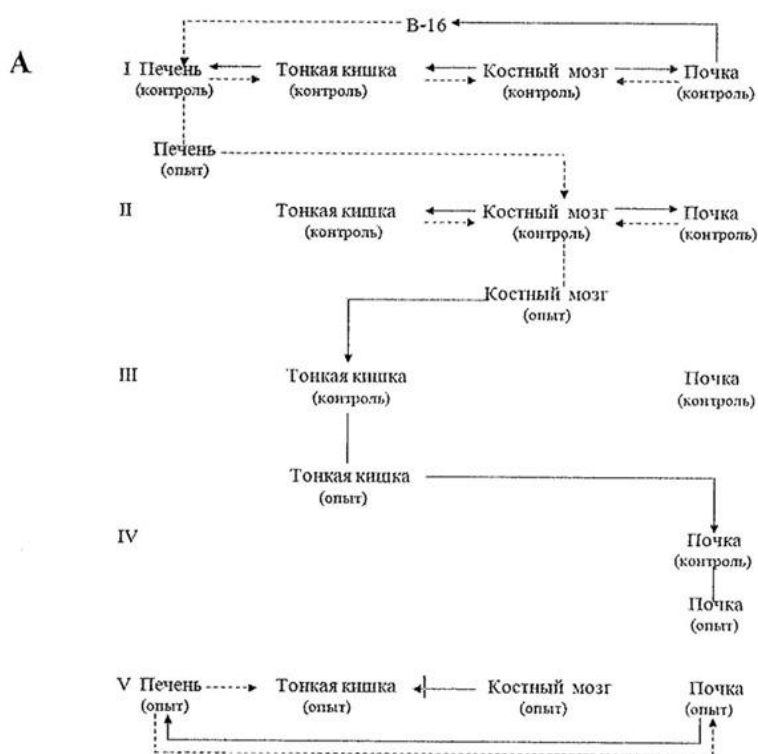
## Результаты и обсуждение

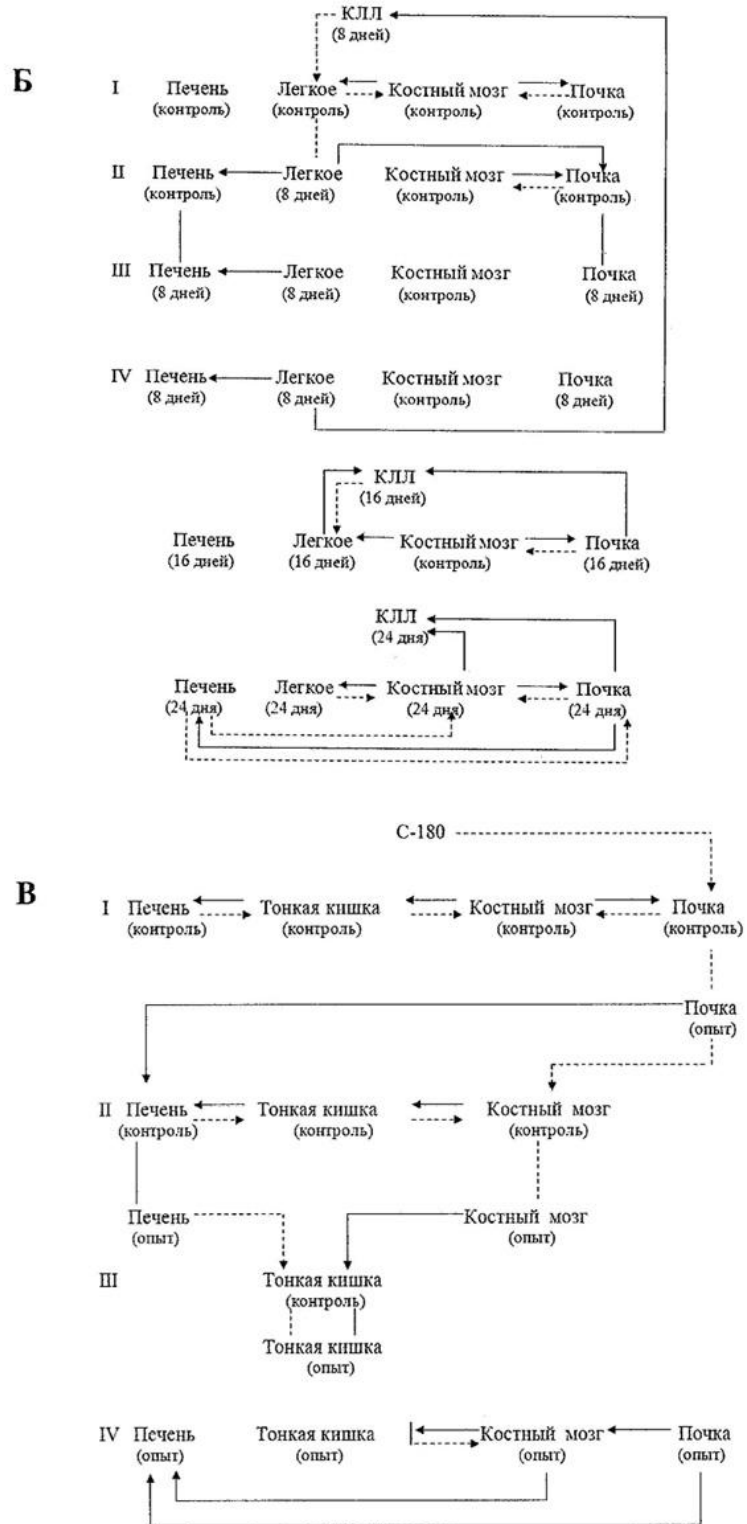
Появление в организме опухолевых клеток вызывает каскад изменений во взаимоотношениях между изучаемыми органами. Процессы происходящие при этом, можно разделить на несколько этапов.

**I этап** связан с действием опухоли на нормальные популяции клеток исследуемых органов. Так, популяция клеток меланомы В-16 (Рис. 1А) действует на печень, растущая популяция КЛЛ (8 дней) – на легкие (Рис. 1Б), С-180 – на почки (Рис. 1В).

Несмотря на то, что каждая из анализируемых опухолевых популяций имеет свои особенности действия на организм, общим характерным признаком является *избирательность* их действия на один какой-то определённый орган животного-опухоленосителя. В данном случае избирательность, то есть влияние опухоли на строго определённый орган обусловлено присутствием в опухоли более 1/3 и более клеток, идентичных по уровню функциональной активности генома клеткам этого органа-мишени [7; 8].

**Рис.1.** Схема изменения в организме функциональных связей между органами под влиянием: А – меланомы В-16; Б – карциномы легкого Льюис (КЛЛ); В – саркомы Кроккера (С-180).





Условные обозначения:  
 ← влияние объекта, вызывающего повышение значений  $K_{\text{фаген}}$  клеток объекта-мишени;  
 ← --- влияние объекта, вызывающего понижение значений  $K_{\text{фаген}}$  клеток объекта-мишени;  
 I и последующие этапы – схемы функциональных связей между опухолью, органами-мишенями и «отдаленными» органами

Предположительно в основе этого факта лежит «концентрационный» механизм регуляции [7; 8], согласно которому наличие 1/3 и более клеток опухоли, идентичных по функциональной активности их генома клеткам органа-мишени, вызывает изменение концентрации регуляторных сигналов, обычно поддерживающих клеточную популяцию органа в стационарном состоянии. Это приводит к переходу популяции клеток органа в качественно новое состояние, характерное для популяций, перешедших на другой функциональный режим. Так, например, проведенная И.С. Дерижановой [2] оценка присутствия эндокринных клеток в 500 раковых опухолях легких, желудка, толстой и тонкой кишок, поджелудочной железы показала, что они выявляются в 100% новообразований, но число их значительно варьирует. Они могут быть единичными, формировать скопления различных размеров, занимая иногда более 60% площади клеточной популяции опухоли. Эти клетки отличаются от высокодифференцированных карциноидов признаками клеточной и ядерной атипичности и, в свою очередь, могут быть разделены на высоко-, умеренно- и низкодифференцированные.

По мнению В.Я. Феля «появление в опухолевых клетках антигенов, отсутствующих в исходных нормальных клетках – пример сопряженного с малигнизацией перепрограммирования работы генома, обусловленного в первую очередь эпигенотипическими изменениями» [5]. В процессе этих изменений под влиянием опухоли в органе-мишени могут быть либо выключены из работы частично или полностью ранее функционировавшие гены, либо произошло переключение работы генов с одного участка генома на другой [5; 10]. В дальнейшем через субпопуляции таких трансформированных клеток проявляется опосредованно эффект действия опухоли на развитие неопластического процесса в организме.

Для II-го и последующих этапов характерным является то, что степень прямого активного участия опухоли в трансформации клеток «отдаленных» органов (то есть органов потенциально могущих быть объектами-мишенями) резко падает. Как можно видеть (Рис.1) причина данного явления в том, что возникшая в первичном очаге поражения (органе-мишени) непосредственно под влиянием опухоли субпопуляция трансформированных клеток индуцирует появление в другом или других отдаленных от первичного очага поражения органах «дефектных» клеток, изменения функционального состояния генома которые произошли в результате действия на них трансформированных клеток, локализованных в первичном очаге поражения.

В свою очередь на III этапе «дефектные» клетки оказывают влияние на другие (ещё не пораженные) органы, вызывая появление в них также субпопуляции трансформированных клеток. Со временем изменения в органах затрагивают большинство систем организма, что, в конце концов, приводит к генерализации в нем опухолевого процесса. Отсюда следует, что хотя все типы рассмотренных опухолей непосредственно действуют только на какой-то один орган-мишень, другие изученные органы также испытывают на себе эффект присутствия определенной опухоли.

Рассматривая механизм действия опухоли на организм, следует обратить особое внимание на изменение функциональных связей между органами на разных этапах роста опухоли в организме. Анализ действия растущей опухоли карциномы легкого Льюис (КЛЛ) показал (Рис. 1Б):

1. через 8 дней после перевивки КЛЛ произошедший под влиянием опухоли переход популяции клеток легкого в качественно новое состояние вызвал изменения во взаимоотношениях легкого с почкой, заключающиеся в исчезновении функциональных отношений между ними;
2. в это же время возникли новые, не свойственные норме, отношения между клетками легкого и печени, причем изменения в печени направлены в сторону повышения уровня дифференцировки популяции гепатоцитов.

С переходом растущей 8-дневной опухоли в период зрелости меняются и взаимоотношения между опухолью и органами в организме. Как видно из схемы (Рис. 1Б), через 16 дней после перевивки одностороннее влияние оказывают на опухоль легкое (16 дней) и почка (16 дней), повышая степень дифференцировки клеток опухолевой популяции. Точно так же действует костный мозг на легкое (16 дней) и почку (16 дней). Это обстоятельство, вероятно, обусловлено необходимостью интенсификации процессов снабжения организма кислородом в связи с ростом в организме опухоли.

К моменту снижения роста КЛЛ (24-й день после перевивки) вновь проявляется эффект однонаправленного действия «преобразованных» клеток органов на опухоль (рис.1Б). В это время наряду с почкой (24 дня) на КЛЛ (24 дня) действует костный мозг (24 дня). Таким образом, опухоль подвергается атаке со стороны органов хотя и разных, но имеющих в составе своих популяций субпопуляции клеток, идентичных по функциональной активности генома популяции опухолевых клеток. Из всей совокупности имеющихся данных можно заключить, что не только опухоль влияет на органы и ткани организма, но и организм оказывает влияние на опухоль. Фактически мы имеем дело с паракринным механизмом регуляции, действующим в любой биологической системе.

Всё это указывает на то, что «патология, – как сказал А.Д.Сперанский, [4] – не только нарушение существующих связей, но и создание новых отношений, которых не знает физиология».

По нашим данным новые функциональные связи складываются к тому моменту, когда в органе-мишени накапливается не менее  $\frac{1}{3}$  преобразованных клеток, т.е. клеток, идентичных по уровню функциональной активности своего генома клеткам опухоли или другого органа, действующих на орган-мишень. Появление новых связей, несвойственных нормально функционирувавшему ранее организму, может привести к десинхронизации эволюционно закрепленного во времени и пространстве режима обмена веществ в организме, т.к. новые функциональные связи изменяют условия синтеза конечного

продукта. Примером может служить возникновение нового пути синтеза глюкозы из неуглеводов (лактата, пирувата, глицерина и глюкогеновых аминокислот) – глюконеогенез.

Участвуют в этом процессе печень и корковый слой почек. Кору почек считают «истинной» глюконеогенной тканью, так как в ней в ответ на соответствующие стимулы возрастают содержание и активность ферментов собственно глюконеогенеза. В условиях, когда возникшие новые функциональные связи представляют собой временное явление, организм старается компенсировать данный тип нарушения за счет активации имеющихся запасных путей биосинтеза необходимого организму продукта. Однако, если такие возможности у организма отсутствуют, то это может привести со временем к развитию феномена морфофункциональной деградации жизненно важных органов на фоне длительного перенапряжения функций при дефиците пластического и энергетического материала, что вызывает глубокие, и часто несовместимые с жизнью нарушения гомеостаза организма. При длительных дисрегуляторных нарушениях орган/ткань переходит на регуляцию в условиях патологии. Это может сопровождаться параллельным или последовательным включением ряда типовых патологических процессов: первичной интенсификацией метаболизма, истощением и переключением одних форм метаболизма на другие, увеличением производства активных форм кислорода, свободно-радикальным окислением липидов, нарушением проницаемости и целостности мембранных структур, повреждением белков, нуклеиновых кислот, активацией внутриклеточных протеолитических каскадов и разрушением клеток.

Из всего сказанного следует, что стратегия терапии онкологических заболеваний может базироваться на основе системного подхода к канцерогенезу, опирающегося на выявление многообразных типов связей организма с опухолью и сведения их к задаче решения проблемы антиканцерогенного лечения. В этом смысле имеют программное значение слова Р.Е. Кавецкого [3]: «лечение опухолевой болезни должно базироваться на знании механизмов развития заболевания, его сущности и быть направлено не только и не столько на уничтожение опухолевой клетки, сколько на нормализацию нарушений внутри клеточной нервно-гормональной регуляции». Таким образом, стратегия направленной коррекции генома клеток должна зависеть от определения характера изменений в геноме нормальных клеток, ведущих к трансформации. Если последние возникли в результате генетических изменений в геноме нормальных клеток, то лечение целесообразно проводить, используя методы генной инженерии. При эпигеномных изменениях, когда меняется лишь картина экспрессии генов в результате выключения из работы ранее функционировавших генов или переключения работы генов с одного участка генома на другой, тактика лечения неоплазмы должна быть направлена на изменение регуляции процессов, характерных для неопластических клеток, в сторону их реверсии к нормальному фенотипу.

## Литература

1. Гребенникова О.П. Особенности опухолевого роста. Классификация опухолей. Понятие о клинических группах. Онкология для практикующих врачей. 2009, Москва. Гл. 2. с.14-36.
2. Дерижанова И.С. О значении эндокринной дифференцировки рака лёгкого, желудка, толстой и тонкой кишки, поджелудочной железы. Труды 1 съезда онкологов СНГ. Москва, 1996. т. 1, с.119.
3. Кавецкий Р.Е. Взаимодействие организма и опухоли. Киев, 1977.
4. Сперанский А.Д. Элементы построения теории медицины. М. – Л., 1935.
5. Фель В.Я. Цитология, 1990. т.32, № 5, с.407-421.
6. Шабалкин И.П. Цитология, 1998. т.40, № 1, с.107-116.
7. Шабалкин И.П., Шабалкин П.И. Теоретические и экспериментальные подходы к анализу биологических систем. М., 2012.
8. Шабалкин П.И. Фундаментальные и прикладные аспекты биомедицинских исследований. М, 2013.
9. Шапот В.С. Биохимические аспекты опухолевого роста. М, 1975.
10. Швембергер И.Н. Рак и дифференцировка клеток. Л, 1976.

## Violations of system connections in the organism, by the example of transplanted tumors

**Shabalkin I. P.**

*Doctor of Biology, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Moscow*

**Grigorieva E. Yu.**

*Doctor of Biology, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Moscow*

**Gudkova M. V.**

*PhD, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Moscow*

**Stukalov Yu. V.**

*PhD, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Moscow*

**Shabalkin P. I.**

*PhD, Scientific and Clinical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunopathology named after Dmitri Rogachov, Moscow, E-mail: p.shabalkin@gmail.com*

By a method of a cytophotometry on 3 pilot models of swellings of a solid type is shown that tumor`s influence to the organism includes 2 stages: 1stage – tumor`s direct influence to the target-organ; 2 stage – indirect tumor`s influence, which consists in the change of functional relations between other organs cells populations under the influence of transformed cells of the damaged target-organ.

**Key words:** tumor, target, transformed cell



## References

1. Grebennikova O.P, Features of tumor growth. Classification of tumors. The concept of the clinical groups. Oncology for medical practitioners. Moscow, 2009. Print.
2. Derizhanova I.S, The significance of endocrine differentiation of cancer in lung, stomach, colon and small intestine, pancreas. Proceedings of the 1st Congress of CIS Oncologists. Vol. 1. Moscow, 1996. Print.
3. Kaveckij R.E, The interaction of the body and tumors. Kiev, 1977. Print.
4. Speranskij A.D, Elements of building a theory of medicine. Moscow – Leningrad, 1935. Print.
5. Fel' V.Ya, *Cytology*. 5 (1990): 407-421.
6. Shabalkin I.P, *Cytology*. 1 (1998): 107-116.
7. Shabalkin I.P., Shabalkin P.I, Theoretical and experimental approaches to the analysis of biological systems. Moscow, 2012. Print.
8. Shabalkin P.I, Fundamental and applied aspects of biomedical research. Moscow, 2013. Print.
9. Shapot V.S, Biochemical aspects of tumor growth. Moscow, 1975. Print.
10. Shvemberger I.N, Cancer and cell differentiation. Leningrad, 1976. Print.