

ятный прогностический фактор и учитывать при оценке степени злокачественности новообразования. Кроме того, СК19 и PR могут быть отнесены к числу потенциальных ИГХ-маркеров, особенности экспрессии которых дают дополнительную информацию о характере течения НЭО поджелудочной железы. Своевременное выявление роста пролиферативной активности в метастатических очагах опухоли, а также особенностей экспрессии ряда ИГХ маркеров дает возможность оптимизировать схему химиотерапии и изменить тактику ведения больного.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Modlin I.M., Oberg K., Churg D.C. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008; 9 (1): 61–72.
2. Vilar E., Salazar R., Pérez-García J. et al. Chemotherapy and role of the proliferation marker Ki-67 in digestive neuroendocrine tumors. *Endocr. Relat. Cancer.* 2007; 14 (2): 221–32.
3. Modlin I.M., Gustafsson B.I., Moss S.F. et al. Chromogranin A—biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17 (9): 2427–43.
4. Nilsson O., Van Cutsem E., Delle Fave G. et al. Poorly differentiated carcinomas of the foregut (gastric, duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology.* 2006; 84 (3): 212–5.
5. Ordonez N.G. Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in distinguishing small cell lung carcinomas from other small cell carcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24 (9): 1217–23.
6. La Rosa S., Marando A., Furlan D. et al. Colorectal poorly differentiated neuroendocrine carcinomas and mixed adenoneuroendocrine carcinomas: insights into the diagnostic immunophenotype, assessment of methylation profile, and search for prognostic markers. *Am. J. Surg. Pathol.* 2012; 36 (4): 601–11.
7. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H. et al. (Eds.): WHO Classification of tumors of the digestive system, IARC: Lyon. 2010; 417.
8. Lowe K., Khithani A., Liu E. et al. Ki-67 labeling: a more sensitive indicator of malignant phenotype than mitotic count or tumor size? *J. Surg. Oncol.* 2012; 106 (6): 724–7.
9. Lindholm E.B., Lyons J. 3rd, Anthony C.T. et al. Do primary neuroendocrine tumors and metastasis have the same characteristics? *J. Surg. Res.* 2012; 174 (2): 200–6.
10. Dhall D., Mertens R., Breesee C. et al. Ki-67 proliferative index predicts progression-free survival of patients with well-differentiated ileal neuroendocrine tumors. *Hum. Pathol.* 2012; 43 (4): 489–95.
11. Tang L.H., Song L., Shia J. et al. Grade progression of well differentiated neuroendocrine tumors of the enteropancreatic system is distinct from poorly differentiated high grade neuroendocrine carcinomas. *Mod. Pathol.* 2010; 23: 133A.
12. Bettini R., Boninsegna L., Mantovani W. et al. Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Ann. Oncol.* 2008; 19 (5): 903–8.
13. Schmitt A.M., Anlauf M., Rousson V. et al. WHO 2004 criteria and CK19 are reliable prognostic markers in pancreatic endocrine tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; 31 (11): 1677–82.
14. Deshpande V., Fernandez-del Castillo C., Muzikansky A. et al. Cytokeratin 19 is a powerful predictor of survival in pancreatic endocrine tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28 (9): 1145–53.
15. Arnason T., Sapp H.L., Barnes P.J. et al. Immunohistochemical expression & prognostic value of ER, PR, her2/neu in pancreatic & small intestinal neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2011; 93: 249–58.

Поступила 01.07.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616-006-092:612.015

Ф.В. Доненко<sup>1</sup>, А.О. Кабиева<sup>2</sup>, Т. Эфферт<sup>3</sup>

## СЫВОРОТОЧНЫЕ ОПУХОЛЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ – НЕОБХОДИМОЕ УСЛОВИЕ РОСТА ОПУХОЛИ В ОРГАНИЗМЕ

<sup>1</sup>ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, 115478, Москва, Россия; <sup>2</sup>РГП на ПХВ Казахский НИИ онкологии и радиологии Минздрава Республики Казахстан, Алматы; <sup>3</sup>отделение фармацевтической биологии, Институт фармации и биохимии, Университет г. Майнц, Германия

*В реальность опухолеспецифических сывороточных факторов мы начинаем верить, когда наблюдаем за развитием рецидивов и метастазов опухоли после удаления первичного опухолевого узла. Кажется невероятным, что фактор, способный специфически ускорять деление миллионов опухолевых клеток, нельзя не то что померить количественно, но даже зарегистрировать его наличие в сыворотке крови. В эксперименте на животных удалось показать, что, изменяя состав белков сыворотки крови, можно изменять процент митозов в клетках опухоли от 0 до 80 и даже вызывать регрессию уже развившейся опухоли. Если взять клетки у такой медленно растущей опухоли (митотический индекс 5%) и инокулировать их интактным мышам, то эти животные погибнут в те же сроки, что и мыши, получившие стандартный штамм (митотический индекс 16%). Следовательно, ингибирование роста опухоли у экспериментальных животных связано не со свойствами опухолевых клеток, а с изменением состава белков их сыворотки крови. Получены данные, что опухолеспецифические белки являются антипротеазами (серпинами) и именно они защищают опухолевые клетки от катепсинов иммунокомпетентных клеток. Поэтому специфическая антипротеазная-протеазная активность сыворотки крови является необходимым условием роста опухоли в организме. Утверждается, что опухолеспецифические сывороточные факторы не являются сывороточными факторами организма. Утверждается, что сывороточные факторы количественно регулируют рост органов и тканей организма, а также развитие хронических и паразитарных инфекций. Так, например, после косметологических операций – удаление подкожной жировой клетчатки (липосакции); развивается состояние липоматоза. При липоматозе жировики растут в трахее, пищеводе, под капсулой почки и т.д. Таким образом специфические для жировой ткани сывороточные факторы (после удаления ткани) начинают восстанавливать тканевое равновесие, придавая нормальным клеткам жировой ткани некоторые свойства злокачественности (рецидивирование, метастазирование). Следовательно, при наличии специфических серпинов нормальные ткани могут приобретать свойства злокачественности, а при отсутствии специфических серпинов злокачественные клетки теряют способность развиваться в организме.*

Ключевые слова: белки сыворотки крови; опухолевый рост; регенерация тканей; серпины

Об опухолеспецифических сывороточных факторах говорят, когда описывают различные биологические эффекты сыворотки крови животных с опухолью (например, явление увеличения метастазирования опухолей). Например, по данным В. Fisher и соавт., на примере 8 опухолей различного генеза были показаны последствия удаления первичного опухолевого узла в виде увеличения митотического индекса оставшихся опухолевых клеток. Авторы пришли к выводу, что существует опухолеспецифический сывороточный фактор, который ускоряет деление опухолевых клеток. Интервал между первой работой этой группы авторов, в которой они описали биологические эффекты опухолеспецифического сывороточного фактора, и второй работой, в которой описана неудачная попытка его идентификации, составляет около 10 лет, что указывает, с одной стороны, на интерес и значимость этой проблемы, а с другой – на ее сложность [1, 2]. Можно предположить, что проблемы в идентификации сывороточного фактора были связаны с тем, что удаление первичного опухолевого узла – это всегда сложная хирургическая операция с наркозом, кровопотерей, травматизацией нормальных тканей.

Для исключения влияния этих весьма значимых факторов мы использовали в наших исследованиях в качестве основной экспериментальной опухоли асцитную карциному Эрлиха. Эта “древняя” опухоль была получена немецким исследователем более 100 лет назад и в настоящее время растет на различных линиях мышей [3]. Поэтому, если гипотетически представить наиболее агрессивную автономную опухоль, способную преодолевать межлинейные барьеры иммунологической совместимости, то это будет именно карцинома Эрлиха [3]. Удаление данной опухоли сводится к прокалыванию брюшины инъекционной иглой и эвакуации различных количеств асцитной жидкости, содержащей опухолевые клетки. Поскольку опухолевые клетки свободно плавают в асцитной жидкости, то никакой раневой поверхности не образуется, а контактное торможение между ними отсутствует. Тем не менее, как оказалось, даже такая минимально травматичная процедура вызывает увеличение митотической активности оставшихся опухолевых клеток через 24 ч после удаления асцита, причем увеличение митотической активности было прямо пропорционально количеству удаленного асцита. Если исходный митотический индекс опухолевых клеток составлял около 15%, то при удалении 1,5 мл асцитной жидкости он увеличивался до 30%, а при удалении 5–6 мл возрастал до 80% [4, 5]. Но, такой взрыв митотической активности наблюдался только через 24 ч после удаления опухоли, а затем он снижался практически до исходного уровня. Возникает вопрос: “как клетки узнали, что их стало меньше?”. Контактного торможения в асците нет, а при удалении асцита концентрация клеток в асцитной жидкости не изменяется. Ответ очевиден. Некий фактор вырабатывается вне опухоли организмом-опухоленосителем в количестве, достаточном для деления 15% клеток. Когда часть клеток удаляют, то количества этого фактора становится достаточно для деления большего процента опухолевых клеток. Но почему через сутки митотическая активность опухолевых клеток

снижается практически до исходного уровня? Ведь за сутки количество элиминированных опухолевых клеток не может восстановиться до исходного уровня. Здесь также ответ очевиден. Включается обратная связь, которая снижает выработку опухолеспецифического сывороточного фактора. Реальность существования обратной связи доказывает тот факт, что если у мышей через 7 ч после удаления асцитной жидкости взять иммунокомпетентные клетки (лейкоциты крови, перитонеальные клетки или клетки селезенки) и ввести интактным животным, то у них развивается состояние устойчивости к последующей перевивке опухоли [4, 5]. Этот эффект у экспериментальных животных нельзя вызвать никакими другими экспериментальными методами (вакцинацией опухолевыми антигенами, убитыми опухолевыми клетками и т.д.). При заборе иммунокомпетентных клеток в другие временные интервалы после удаления асцита (например, через 3 или 10 ч) у мышей отмечается резкое замедление роста карциномы Эрлиха. Если в норме асцитная карцинома Эрлиха вызывает гибель мышей в течение 2 нед, то после введения иммунокомпетентных клеток мыши живут с асцитом до 3 мес. При этом, если у такой мыши взять асцит и ввести интактной мыши, то она погибнет от асцита в течение 2 нед [6, 7]. Этот экспериментальный факт позволяет утверждать, что клетки асцитной карциномы Эрлиха не утратили своей злокачественности, но проявить ее они могут только в том случае, если выработка опухолеспецифического сывороточного фактора не нарушена. Данное утверждение означает, что рост злокачественной клетки в организме возможен только при наличии опухолеспецифического сывороточного фактора.

Получены данные, что этот сывороточный фактор является серпином сыворотки крови и вырабатывается печенью [8, 9]. Чтобы понять механизм влияния серпинов, необходимо учесть два экспериментальных факта. Первый – иммунокомпетентные клетки, ассоциированные с органами и тканями организма, содержат тканеспецифичный набор протеаз [10]. Отметим, что протеазы могут быть высокоспецифичными. Так, например, протеаза *Klebsiella pneumoniae* разрушает белки-мишени, но при этом оставляет активными собственные белки микроорганизма. Масса протеазы составляет около 20 кД, но этот белок распознает чужое, т. е., бактерия имеет мощную и эффективную иммунную систему, способную распознавать и уничтожать чужое [11]. Многие протеазы млекопитающих имеют молекулярную массу до 100 кД. Мы можем только предполагать, насколько сложная система распознавания заключена в этой молекуле. Второй – после взаимодействия серпинов с иммунокомпетентными клетками последние вырабатывают специфические катепсины [8, 9]. Мы высказали предположение, что вырабатываемые печенью серпины определяют в норме большинство биологических взаимодействий в организме. Взаимодействуя с иммунокомпетентными клетками, они защищают от действия их катепсинов определенное количество клеток определенного органа или тканей. Катепсины блокируют также рост клеток организма где-либо в другом месте вне родного органа. Это явление известно как хоминг-эффект. Именно с синтезом печенью серпинов, вероятно, связан эффект, который наблюдается при трансплантации этого органа. Известно, что при трансплантации печени выраженность иммунологических реакций организма против трансплантата очень снижена, что дает возможность около 30% больных не применять специальное иммунодепрессивное лечение [12]. Подобный механизм толерантности, вероятно,

Для корреспонденции:

Доненко Федор Витальевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. клеточного иммунитета  
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24  
E-mail: fedor.donenko@gmail.com

имеют плоские гельминты шистосомоза (паразитируют в кровеносных сосудах и тканях организмов вне кишечника), которые вырабатывают серпины с высокой степенью гомологии с серпинами человека!? Показано, что именно эти серпины защищают паразита от иммунной системы организма хозяина [13].

Ранее в работах А.Г.Бабаевой было показано, что удаление парных органов в организме крыс приводит к увеличению митотической активности клеток в оставшемся органе. Причем временные интервалы увеличения митотической активности (в ее работах максимум митотической активности отмечается через 17 ч) практически те же, что и временные интервалы увеличения митотической активности после удаления опухоли [14]. Среди современных работ, которые подтверждают существование системы количественной регуляции роста тканей в организме, стоит упомянуть такой вид косметологических операций, как липосакция. После операции липосакции развивается состояние липоматоза. В литературе по понятным причинам не удалось найти описания роста жировиков в подкожной клетчатке, но факты, когда жировики растут в пищеводе, трахее, под капсулой почки и угрожают жизни пациента, скрыть гораздо сложнее [15–19]. Жировая клетка по сути приобретает свойства злокачественной (рецидивирование и метастазирование). В обзоре Е. Gorelik приведены данные литературы, что в организме регулируется количество не только опухолевых клеток, но и количество микроорганизмов и паразитов при хронических заболеваниях [20]. Хронические инфекции очень тяжело поддаются лечению, так как спустя какое-то время развивается рецидив заболевания. Биологический смысл этого механизма состоит в следующем. Организм не может обеспечить стерильность кожных покровов и слизистых. Проще “прописать” определенные микроорганизмы в определенных участках слизистых и кожных покровов, чтобы эти микроорганизмы защищали данные участки от другой микрофлоры. В то же время серпины не позволят развиваться этим микроорганизмам в других тканях и органах организма-хозяина (хоминг-эффект). Сказанное выше также справедливо для микрохимеризма. Явление микрохимеризма заключается в том, что иммунная система организма хозяина не уничтожает чужеродные по главному комплексу гистосовместимости клетки [21, 22]. Таким образом, опухолеспецифические сывороточные факторы являются только частным случаем проявления регуляторной системы гомеостаза тканей и органов организмов.

В заключение отметим, что явления регуляции различных метаболических процессов с помощью специфических протеаз и антипротеаз (серпинов) очень хорошо известны (например, эмбриогенез, коагуляция, фибринолиз, калликреин/кинин/кининогеновая система). В данной работе высказана гипотеза, что это явление регуляции еще более глобальное. Тот факт, что серпины филогенетически древние и очень консервативные в эволюции белки и появляются в многоклеточных организмах, также может указывать на их участие в древней иммунной системе, которая количественно контролирует структуру органов и тканей. Чтобы не потерять основную нить изложения о количественной регуляции в многоклеточном организме не только нормальных органов и тканей, но и роста опухолей и развитие микробиологической и паразитарной инвазии, в обзоре отсутствует многосторонний анализ доводов и экспериментальных фактов. Но читатель всегда сможет сам проанализировать их, обратившись к тем литературным ссылкам, которые приведены в настоящем обзоре.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fisher B., Gunduz N., Coyle J., Rudock C., Saffer E. Presence of a growth-stimulating factor in serum following primary tumor removal in mice. *Cancer Res.* 1989; 49: 1996–2001.
2. Gunduz N., Fisher B., Saffer E.A. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res.* 1979; 39: 3861–5.
3. Goldin A., Kline I., Sofina Z.P. (eds): Experimental Evaluation of Antitumor Drugs in the USA and USSR and Clinical Correlations. National Cancer Institute Monograph 55. NIH Publication no.1933. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health, NCI, Bethesda, Maryland, 1980.
4. Donenko F.V., Ziganshin R.K., Sitdikova S.M., Amandzholov B.S., Kiselevsky M.V., Efferth T. Induction of resistance towards murine tumor development is associated with alterations in glycosylation of blood serum proteins. *Mol. Med. Rep.* 2009; 2: 487–95.
5. Donenko F.V., Sitdikova S.M., Syrtsev A.V., Gradyushko A.T., Kiselevsky M.V., Serebryakova M.V., Efferth T. Hemoglobin-associated proteins isolated from blood serum of Ehrlich carcinoma-bearing mice. *Int. J. Oncol.* 2008; 32: 885–93.
6. Ситдикова С.М., Аманджолов Б.С., Серебрякова М.В., Жданович М.Ю., Киселевский М.В., Доненко Ф.В. Особенности взаимодействия гемоглобина с белками сыворотки крови мышей с карциномой Эрлиха. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2006; 142 (5): 563–6.
7. Доненко Ф.В., Ситдикова С.М., Аманджолов Б.С., Киселевский М.В. Биологическая активность гемоглобинсодержащего комплекса, выделенного из сыворотки крови мышей с карциномой Эрлиха. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2006; 142 (9): 319–22.
8. Donenko F.V., Ziganshin R.H., Anisimova N.Yu., Voyushin K.E., Sitdikova S.M., Amandzholov B.S., Kiselevsky M.V., Efferth T. Identification of Serpin ( $\alpha$ -1-Antitrypsin) as Serum Growth Inhibitory Factor in Murine Ehrlich Carcinoma by Proteomics. *Cancer Genomics & Proteomics.* 2010; 7: 147–56.
9. Donenko F.V., Kiselevskii M.V., Efferth T. Quantitative Regulation of Melanoma Growth in the Host by Tumor-Specific Serpins in Blood Serum is a Main Reason for Inefficient Tumor Treatment. Под редакцией Yohei Tanaka Breakthroughs in melanoma research Intechweb.org 2011, ISBN 978-953-307-291-3, глава 24, стр. 509–532. <http://www.intechopen.com/articles/show/title/quantitative-regulation-of-melanoma-growth-in-the-host-by-tumor-specific-serpins-in-blood-serum-is-a>
10. Miller H.R.P., Pemberton A.D. Tissue-specific expression of mast cell granule serine proteinases and their role in inflammation in the lung and gut. *Immunology.* 2002; 105: 375–90.
11. Тришин А.В., Жданович М.Ю., Савватеева Л.В., Топтыгин А.Ю., Доненко Ф.В., Киселевский М.В., Курбатова Е.А., Груббер И.М., Елкина С.И., Калина Н.Г. Протеазная активность штаммов *Klebsiella pneumoniae* с различной вирулентностью. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2004; 4: 7–11.
12. Liu X.Q., Hu Z.Q., Pei Y.F., Tao R. Clinical operational tolerance in liver transplantation: state-of-the-art perspective and future prospects. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2013; 12 (1): 12–33.
13. Yan Y., Liu S., Song G., Xu Y., Dissous C. Characterization of novel vaccine candidate and serine proteinase inhibitor from *Schistosoma japonicum* (Sj serpin). *Vet. Parasitol.* 2005; 131: 53–60.
14. Бабаева А.Г. Иммунологические механизмы регуляции восстановительных процессов. М., 1972; 160.
15. Ginat D.T., Bhatt S., Dogra V.S. Replacement lipomatosis of the kidney: sonographic features. *J. Ultrasound Med.* 2008; 27: 1393–5.
16. Puttarajappa C., Dhoble A. Mediastinal lipomatosis as a cause of low voltage complexes on electrocardiogram and widened mediastinum: A case report. *Cases J.* 2008; 1: 171.
17. Jowett C., Mitra P., O'Donnell P., Singh D.S. Synovial lipomatosis of hind foot tendon sheaths: case reports and literature review. *Foot Ankle Int.* 2008; 29: 752–5.
18. Pandzic Jaksic V., Bozkov V. From ancient enigmas to novel paradigms: a depiction of multiple symmetric lipomatosis. *Coll. Antropol.* 2008; 32: 637–40.
19. Goshtasby P., Brooks G., Fielding L.P. Lipomatous disorder of the peritrochanteric soft tissue: case report and review. *Curr. Surg.* 2006; 63: 338–44.
20. Gorelik E. Concomitant tumor immunity and the resistance to a second tumor challenge. *Adv. Cancer Res.* 1983; 39: 71–120.
21. Kallenbach L.R., Johnson K.L., Bianchi D.W. Fetal cell microchimerism and cancer: a nexus of reproduction, immunology, and tumor biology. *Cancer Res.* 2011; 71 (1): 8–12.
22. Miecz R.P. The role of fetal microchimerism in autoimmune disease. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2010; 3 (2): 164–8.

Поступила 01.07.13