

616.006
(УГМА)
Б487

С. А. Берзин



*Взгляд на природу
Канцлерогнезда*

Екатеринбург
2009

УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ВЗГЛЯД НА ПРИРОДУ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

*Актовая речь заведующего кафедрой онкологии
и медицинской радиологии
профессора Берзина Сергея Александровича
на итоговой научной конференции УГМА*

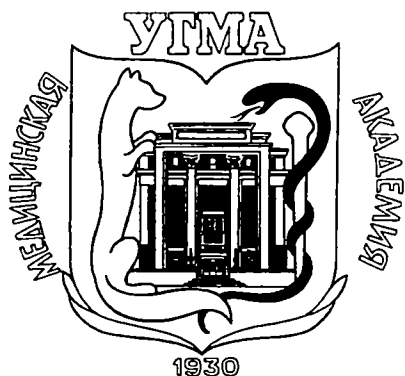
28 апреля 2009 г.

г. Екатеринбург
2009

616.006

С.А. Берзин

ВЗГЛЯД НА ПРИРОДУ КАНЦЕРОГЕНЕЗА. Актовая речь – Екатеринбург : УГМА., 2009. -30с.



© С.А. Берзин
ГОУ ВПО УГМА Росздрава, 2009

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Вопрос о том, что представляют собой опухолевые заболевания человека, занимает умы учёных уже более столетия. В XX веке в связи с успехами в лечении многих тяжёлых эпидемических заболеваний и туберкулёза существенно выросла продолжительность жизни, и на этом фоне злокачественные опухоли вышли на одно из ведущих мест, во-первых, по распространённости, а во-вторых, как одна из наиболее частых причин смерти.

На рубеже XX-XXI веков исследования этой патологии велись и ведутся особенно интенсивно. Результатами стали большие достижения в ранней диагностике и лечении многих локализаций опухолей. Их нельзя не увидеть, оценивая многие частные случаи заболеваний и сравнивая их с такими же, бывшими объектами врачей десятилетия назад. Но, видя неоспоримые положительные результаты в борьбе с отдельными локализациями злокачественных новообразований, невозможно не заметить, что на общей суммарной смертности от опухолей они практически не отразились. Успехам в лечении и профилактике одних локализаций сопутствовал рост заболеваемости и смертности от других. Поэтому среди клиницистов-онкологов, лечащих и наблюдающих в течение многих лет больных с опухолевой патологией и сопоставляющих свои наблюдения с результатами фундаментальных исследований в онкологии, начинает складываться мнение, что в отличие от других заболеваний, опухолевые представляют собой элемент какого-то важного природного явления. И именно этим объясняют особую сложность борьбы с этой патологией. А для клинических онкологов, располагающих в настоящее время мощным арсеналом лечебных воздействий, с одной стороны, разрушающих опухоль, а с другой стороны, часто представляющих смертельную угрозу организму, очень важно иметь обобщённое, целостное понимание предмета их лечения и наблюдения.

Настоящая работа является попыткой на основании сопоставления уже установленных закономерностей канцерогенеза логически разобраться в состоятельности предположения о том, что злокачественные опухоли – не просто болезнь, а своеобразное природное явление, и, если это найдёт подтверждение, сориентироваться в том, что они ещё, кроме болезни, могут собою представлять.

Вначале назовём наиболее важные положения из того, что сегодня известно о механизмах канцерогенеза.

Итак, трансформация нормальной клетки в опухолевую происходит в результате экспрессии онкогенов, имеющихся в геноме каждой нормальной клетки организма в виде предшественников – протоонкогенов, которые в норме управляют процессами нормального клеточного деления и дифференцировки. Мутации протоонкогенов, приводящие к образованию и экспрессии онкогенов, становятся возможными в результате мутаций генов-супрессоров, тоже имеющихся в каждой нормальной клетке организма и выполняющих функции контроля стабильности генома.

Известно более ста онкогенов, принимающих участие в опухолевой трансформации: *ras*, *myc*, *fos*, *mos*, *myb*, *pl1*, *met*, *erb* и др., а также более сорока генов-супрессоров или антионкогенов. Предполагается, что число их в нормальной клетке соответствует числу онкогенов (Имянитов Е.Н., Князев П.Г., 1992). И располагаются они в хромосомах рядом.

Мутации – это изменения структуры и соответственно функции генов. Мутации в генах – это нормальный и естественный процесс, без которого невозможно совершенствование, а главное, адаптация клетки, органа, организма в целом к постоянно меняющимся условиям среды (Новик А.А., 2001). Но мутации могут обуславливать для клетки как прогрессивный, так и регрессивный (дегенеративный) результат. И задача супрессорных генов, являющихся сенсорами изменений ДНК – не допустить тиражирования результата патологических, дегенеративных мутаций. Контроль за этим осуществляется указанными генами в определённых периодах клеточного цикла, в так называемых точках проверки, к примеру, перед вступлением клетки в фазу *S*, т.е. до разделения хромосом. Именно в этот период, перед тиражированием в чём-то частично изменившихся структур ДНК, а, следовательно, в перспективе и функций, подготовленный генетический материал сопоставляется с матрицей, и решается вопрос о приемлемости мутации. Если система контроля полноценна, то судьба неприемлемой мутации может быть двоякой. Неприемлемая часть генетического материала с помощью специфических ферментов (эндо- и экзонуклеаз, щелочной фосфатазы) может быть вырезана, а оставшаяся – при участии ДНК-полимеразы и лигазы – достроена в соответствии с матрицей (Виленчик М.М., 1977). Если же результат патологической мутации таким путём излечить окажется невозможным, то система контроля включит механизм апоптоза.

Если же мутация произошла в гене, контролирующем стабильность генома (*P-53* или его аналогах), то патологические мутации, и в первую очередь опухолевые, получают возможность тиражироваться, так как снимается супрессия протоонкогена. Таким образом, мутации в генах, контролирующих стабильность генома и являющихся супрессорами протоонкогенов, могут способствовать инициации (появлению) генетического зачатка опухоли и его промоции (тиражированию опухолевых клеток) (Копнин Б.П., 1996).

Обуславливающие опухолевый процесс мутации в геномах клеток могут происходить случайно. И возможность таких случайностей тем больше, чем чаще делятся клетки (Агеенко А.И., 1982). Поэтому совпадение появления в организме очага пролиферации с ослаблением контроля за мутациями, даже кратковременным, может привести к возникновению опухолевых клеток. Такие условия чаще всего складываются при старении (Дильман В.М., 1980).

Склонность к опухолевым мутациям и слабость систем контроля за стабильностью генома могут быть состоянием как приобретённым, так и результатом патологической наследственности (Якубовская Р.И., 2002).

Но опухолевые мутации имеют значительно большую возможность осуществиться при воздействии на геном направленных мутагенов: экзогенных (ароматические углеводороды, нитрозосоединения) и эндогенных (продукты

метаболизма желчи, гормоны, стрессовые пептиды) химических и физических (ионизирующее и ультрафиолетовое излучения, СВЧ) факторов (Сейц И.Ф., 1982; Mc Cormick, 1980; Shilo V., 1980). Кстати, физические факторы реализуют свой эффект химическим путём. И те, и другие приводят к появлению новых химических соединений в последовательностях ДНК, что меняет биохимическую структуру протоонкогенов и генов, контролирующих стабильность генома. Это и является биохимической сущностью опухолевых мутаций.

Генерируемые физическими и химическими канцерогенами точковые мутации могут обуславливать перестройку первичной структуры ДНК, т.е. приводить к изменениям последовательностей нуклеотидов и нарушениям целостности хромосом. Они ослабляют связи в структуре хромосом, что сопровождается делециями и транслокациями их фрагментов. При этом протоонкогены и гены-супрессоры, подавляющие мутацию и экспрессию, получают возможность разобщиться. Трансформирующие гены в хромосомах, как правило, размещаются именно в точках разрыва при их делециях (Погосянц Е.Е., 1985; Парнес В.А., 1986). Так, установлено, что развитию рака яичника в 10% случаев способствует делеция 17-й хромосомы в зоне локализации онкогена *c-met*, а в 66% - в зоне расположения гена-супрессора *BRCA-1* (Козаченко В.П., 1999). В других случаях онкоген может оказаться соседствующим с промоторной зоной генома – большими концевыми повторами (LTR).

Онкоген может быть внесён в геном нормальной клетки и извне – опухолеродным экзогенным вирусом: ДНКовым (вирус Эпштейна-Барра, способствующий развитию рака носоглотки и лимфомы Беркитта, вирус папилломы человека, с которым связывают развитие рака шейки матки) или РНКовым (вирус Т-клеточного лейкоза или лимфомы, а также вирусы множества опухолей у животных) (Мазуренко Н.П., 1982; Yoshida M., 1982; Seiki M., 1982, 1983). РНКовые вирусы перед встраиванием в геном поражённой клетки с помощью фермента – обратной транскриптазы – превращаются в ДНКовые.

Опухолеродность экзогенных вирусов связана с наличием в их геноме онкогена, совершенно идентичного содержащемуся в клетках человека и животных (Сейц И.Ф., 1984; Huebner R., 1969; Scolnick E.M., 1975; Sheiness D., 1975; Bishop J., 1980; Hayward W.S., 1981; Tiel J., 1981; Tabin C.J., 1982). Данные молекулярной гибридизации и прямого структурного анализа показали, что вирусный онкоген имеет не вирусное, а клеточное происхождение (Зильбер Л.А., 1976; Karess R.E., 1979; Halpern C.C., 1979; Stephenson J.R., 1980; Takeya N., 1982). Считается, что появился он в результате захвата онкогена из клеток вирусами, изначально неонкогенными (Мазуренко Н.П., 1962; Сейц И.Ф., 1982, 1984; Duesberg P.H., 1981).

Но в нормальных клетках содержатся и так называемые эндовirusы, т.е. структуры, совершенно идентичные экзогенным, свойства которых они могут приобретать.

Надо сказать, что обнаружение в клетках позвоночных эндогенных вирусов пока логичного осмысления их роли и предназначения не получило. Принято полагать, что ими клетки были заражены когда-то, многие тысячелетия назад. С тех пор, став симбионтами, они начали функционировать как часть гено-

ма нормальных клеток. У позвоночных эндогенные ретровирусы обнаруживаются во всех клетках – соматических и половых. От одной особи другой они передаются вертикально, т.е. наследуются.

По общей структуре генома эндогенные вирусы сходны с экзогенными. Но онкогена в них нет. В клетках хозяина они присутствуют в виде ДНК-провируса. Экспрессия генов эндогенного ретровируса контролируется клеточными механизмами. Она может резко активизироваться под воздействием ионизирующей радиации, химических канцерогенов, при заражении экзогенными ретровирусами, а иногда и спонтанно. При этом наблюдается продукция вирусных частиц (Кунайн Р.А., 1981; Забаровский Е.Р., 1984; Keshet E. 1983). И эндогенные ретровирусы иногда приобретают онкогенность.

Обнаружение вирусов в опухолях, полученных путём химической или физической индукции (Зильбер Л.А., 1946), позволило даже высказать гипотезу о самозарождении опухолеродных вирусов в клетках организма (Зильбер Л.А., 1946; Boycott A.F., 1933; Lindgreen C.J., 1938; Stanly W., 1936; Potter Y.S., 1943; Stephenson J.R., 1980; Keshet E., 1983).

Но на сегодня вопрос о роли эндогенных вирусов в канцерогенезе пока открыт.

Таким образом, факторы, провоцирующие запуск механизма опухолевой трансформации клетки, многочисленны. Это – физические и химические экзо- и эндогенные канцерогены, онкогенные вирусы. Но пусковое звено этого механизма унитарно. Им является экспрессия онкогена, спровоцированная мутацией протоонкогена и гена-супрессора (Mc Cormick J., 1980; Shilo B., 1980; Mett B., 1981; Eva A., 1982; Shibnya M., 1982).

Результатом любого из перечисленных вариантов активизации онкогена в клетке является начало продукции кодируемых им белков, структура которых может очень мало отличаться от структуры тех, которые продуцируются нормальными генами. Иногда это различие заключается лишь в одной аминокислоте. Так, например, в белке – продукте гена P-12 – вместо глицина появляется валин или серин, аргинин, лизин. Но функциональные различия этих белков с белками нормальными чрезвычайны. Камбиальные или стволовые клетки, в которых они появляются, приобретают совершенно иной фенотип. Они теряют способность дифференцироваться, т.е. остаются «вечно молодыми», и теряют способность к апоптозу – естественному умиранию, т.е. становятся «бессмертными».

В зрелых тканях возможность делений клеток строго регламентирована. Предельное их число для нормальных клеток составляет 60-80 (число Хейт-флика, 1927). Это зависит от наличия в хромосомах концевых разветвлений – теломеров, уменьшающихся с каждым делением. С их редукцией деление клетки прекращается. Не редуцируются они только в эмбриональных и стволовых клетках, благодаря наличию в них фермента теломеразы, способствующей их восстановлению. Молчащий в нормальных дифференцированных клетках ген теломеразы в молодых опухолевых начинает функционировать вновь (Копнин Б.П., 2002).

Механизмом, способствующим постоянному размножению опухолевых клеток, является отмена ответа на сигналы к его торможению. Рост и размножение нормальных клеток находятся под постоянным контролем ростовых факторов, таких, как гормоны: инсулин, гормон роста, пролактин, а также пептиды негормональной природы (интерлейкины 1, 2, тромбоцитарный и эпителиальный факторы роста, фактор роста фибробластов и т.д.). Узнавание и передача в ядро клетки сигналов, запускаемых этими факторами, происходит через белки-рецепторы оболочки и белки цитоплазмы путём их последовательного фосфорилирования. Отмена сигнала включает дефосфорилирование.

За этот механизм в нормальной клетке отвечает ген Ras. С его мутацией этот механизм ломается. Кроме того, активация протоонкогенов приводит к гиперэкспрессии факторов роста, а также к гиперэкспрессии вне- и внутриклеточных рецепторов к ним.

Экспрессия множества факторов роста и рецепторов к ним в опухолевых клетках указывает на наличие в них механизма самостимуляции (Герштейн Е.С., 1994; Копнин Б.П., 2003).

Прогрессия опухолевого пула сопровождается дальнейшими мутациями генов в клетках. Появляются гены с новыми свойствами, способствующими обеспечению клетке метастатического потенциала (Якубовская Р.И., 2002), стимулирующими вращание в пул сети кровеносных сосудов. Селекция результатов этих мутаций способствует нарастанию агрессивности опухоли.(Foulds L., 1976).

Образовавшийся опухолевый очаг для жизни в организме должен кровоснабжаться. Способностью индуцировать ангиогенез в норме обладают лимфоциты и активированные макрофаги (Folkman J., 1987). А клетки опухоли сами синтезируют фактор роста васкулярного эпителия (VEGF), и под его воздействием вновь образуемая сосудистая сеть хозяина врастает в опухоль и в дальнейшем осуществляет её питание (Folkman I., 1977, 1990).

С образованием в опухолевом зачатке сети кровеносных и лимфатических сосудов клетки опухоли получают возможность мигрировать по их руслам и образовывать новые очаги – метастазы. Возможность миграции опухолевых клеток обусловлена особенностями их формы, их связей между собой и с матриксом и характером ответа на мотогены (стимуляторы движения).

В опухолевых клетках мало опорных структур – актиновых филаментов, которые растягивают нормальную клетку и придают ей полигональную форму. Опухолевые клетки компактны. На поверхности их мембран мало или совсем нет адгезивных молекул (кадгеринов, интегринов и др.), обеспечивающих связь с соседними клетками. Поэтому они легко разъединяются между собой и с матриксом, который они способны активно разрушать с помощью продуцируемых ими протеолитических ферментов – металлопротеаз.

Опухолевые клетки в большом количестве содержат рецепторы к мотогенам – веществам, стимулирующим движение свободных клеток. В норме эти вещества всегда присутствуют в плазме крови здорового индивида. Они способствуют перемещению лейкоцитов и макрофагов в очаги воспаления или внедрения чужеродных агентов. Более того, опухоль сама вырабатывает высо-

коактивные мотогены. Некоторые из них выделены и хорошо изучены, в частности, Skatter-factor (SF).

Компактность, пластичность, лёгкость освобождения от связей с окружающими структурами, способность к движению опухолевых клеток позволяющим им проникать в просвет сосудов и по ним распространяться, давая начало дочерним очагам – метастазам. Клетки эпителиальной опухоли, т.е. собственно рака, метастазируют вначале по лимфатической системе, проникая в неё благодаря тому, что в мелких лимфатических сосудах отсутствует базальная мембрана, и имеются щелевидные контакты между эндотелиальными клетками, через которые они проходят подобно лимфоцитам и макрофагам.

Проникновению опухолевых клеток в кровяное русло способствует своеобразное строение кровеносных сосудов в опухоли. В них обычно не развиты эластические мембраны, средняя и наружная оболочки, эндотелий рыхлый и истончён. Кроме того, в некоторых опухолях есть и внесосудистое кровообращение, которое представлено примитивными тканевыми каналами, лишёнными эндотелия. Такие стенки не представляют препятствия проникновению в просвет активированным мотогенами клеткам, которые далее могут или оставаться в крови, или здесь же, в месте проникновения в просвет, давать начало опухолевым тромбам.

Успешности диссеминации опухолевых клеток способствует запуск ими внутрисосудистого свёртывания. Установлено, что они обладают высокой тромбопластической активностью и лучше приживляются, если входят в состав микротромбов. Фибрин, выпадающий на опухолевые клетки, с одной стороны, способствует их лучшей фиксации к матриксу, а с другой стороны, выполняет роль защитника от лимфоцитов и макрофагов, литических антител и ферментов (Prechn R.T., 1976).

Микро-, а в последующем макротромбы, из-за слабости клеточных связей легко разрушаются кровотоком и, становясь эмболами, заносятся в сосудистую сеть различных органов и тканей.

Способность к метастазированию в процессе роста опухоли в результате продолжающихся мутаций и селекции наиболее агрессивных клонов растёт. Клетки из метастазов более трансплантабельны, чем из первичной опухоли (Seifert P., 1984; Bartet B., 1984; Tatosyan A., 1985; Rozengurt E., 1985). Объясняется это синтезом в них протеолитических ферментов, способных расщеплять субстраты экстрацеллюлярного матрикса, а также их ингибиторов – лектинов, высокомолекулярных гликанов – способных защитить эти клетки в кровяном русле и органе-мишени от деградациии (Якубовская Р.И., 2002).

Защищается ли организм от появления и развития в нём опухоли? Уже говорилось о том, что на генно-молекулярном уровне система контроля за дегенеративными мутациями включает механизмы ферментативного удаления и последующей регенерации участков ДНК и апоптоз. Известна возможность реверсии опухолевых клеток. Её удавалось получить в эксперименте (Klein E., 1967; Pierser J., 1974) и наблюдать на практике при гормональных воздействиях на гормонозависимые пулы злокачественных клеток (Бохман Я.В., 1972). Но

место и значение этого механизма в природных взаимоотношениях опухоли и организма пока не определено.

А как же ведёт себя в период формирования и роста опухолевого процесса иммунная система?

В клетках опухолей антигенный статус мало отличается от статуса тканей хозяина. Более того, особенностью клеток злокачественной опухоли является склонность к потере поверхностных антигенных структур, которые легко отрываются от мембраны. Это приводит ко всё большему их антигенному упрощению, а, следовательно, и уменьшению иммуногенности..

Иммунный статус хозяина в момент появления опухолевых клеток нередко и без них неполноценен. В старческом возрасте он, как правило, снижен. Кроме того, установлено, что химические и физические канцерогены тоже подавляют его (Burnet F.M., 1970). Всё это уже предопределяет невысокую активность иммунного ответа. Первым его проявлением является срабатывание системы неспецифической защиты, являющейся элементом врождённого иммунитета. Её ещё называют системой естественной противоопухолевой резистентности. Она не требует предварительной иммунизации и поэтому включается уже при появлении даже единичных опухолевых клеток. В ней участвуют активированные макрофаги, естественные киллеры, нейтрофилы, интерфероны, интерлейкины, фактор некроза опухоли. Активация этой системы находит подтверждение в результатах лабораторных исследований онкобольных с доклиническими и самыми ранними клиническими стадиями опухолевых процессов. В них регистрируется усиление функции антигенраспознавания, готовности к цитотоксическим и гуморальным реакциям (Дейчман Т.И., 1984; Берзин С.А., 1986; Якубовская Р.И., 2002; Чернецова Л.Ф., 2004).

Вторым эшелонем защиты организма от опухоли является специфический иммунный ответ. Он реализуется цитотоксическими лимфоцитами, уничтожающими опухолевые клетки в случае, если они содержат специфические антигены. Но для развития этой реакции, направленной на отторжение опухолевых элементов, в отличие от первой, начинающейся практически сразу, требуется время. Эта система способна реагировать на опухолевый узел, содержащий 10 тысяч и более клеток (Якубовская Р.И., 2002).

Вполне возможно, что в большинстве случаев в жизни эти реакции реализуются на доклиническом этапе и не дают процессу из единичных опухолевых клеток развиться собственно в опухолевую болезнь.

Иммунный ответ может набрать необходимую мощь и на клинических стадиях опухолевого процесса, что может обусловить длительное стабильное состояние опухоли, а иногда и спонтанную её регрессию. Так, при интратрахеальной, преинвазивной стадии рака в клинике иногда отмечаются спонтанные регрессии после очевидно неадекватных воздействий – взятый биопсия, точечных электрокоагуляций.

В тех случаях, когда иммунные реакции в ответ на появление опухолевых клеток слабы, результаты их представляются незавершёнными. Лимфоциты и глобулины лимфы и крови, адсорбируясь на опухолевых клетках, образуют так

называемые иммунные комплексы. С их образованием опухолевые клетки становятся и неузнаваемыми, и недостижимыми для эффекторных звеньев иммунитета (Парнес В.А., 1986; Bubenik I., Tugano A., 1968). Поэтому рост опухолевого пула на этом этапе практически не встречает противодействия.

В дальнейшем рост и развитие опухоли сопровождается поступлением из неё в кровь факторов, вначале дезорганизующих работу отдельных звеньев иммунитета. Часть функций угнетается, часть стимулируется, другие остаются без изменений (Берзин С.А., 1986; Чернецова Л.Ф., 2004). В последующем, в стадии генерализации, опухоль полностью выключает почти все известные функции иммунитета (Burnet F.M., 1970). Этот факт, отчётливо регистрируемый иммунологическими тестами, знаменует формирование своеобразной автономности опухоли в организме хозяина.

Нельзя не заметить, что изменения, развивающиеся в иммунной системе носителя опухоли, очень похожи на те, что развиваются в женском организме при беременности. Организм не только не отторгает развившуюся опухоль, напротив, способствует её росту и развитию (Dilman V., 1981).

Двуликость реакций иммунной системы на опухолевый рост видна, в частности, по динамике её ответа на развитие метастаза в лимфоузле. Вначале реакции в нём направлены на защиту от опухолевых клеток, а затем в лимфоузлах снижается продукция хелперных и киллерных лимфоцитов и активируются супрессоры. В последующем лимфоузлы становятся для клеток опухоли оазисом, где происходит их дальнейшее пассирование (Prechn R.T., 1976). Пролiferация соединительной ткани в очаге опухолевого роста как-будто отторгает очаг от здоровых тканей, а образование псевдокапсулы, на первый взгляд, препятствует инвазии. В действительности же соединительная ткань обеспечивает механическую поддержку и снабжение опухоли необходимым питанием.

Отмечаемая в ряде опухолей лимфоидная инфильтрация стромы, расценивавшаяся как проявление защиты, может быть в действительности проявлением стимуляции ангиогенеза.

Если по отношению к развитой опухоли не предпринимается активных мер, она захватывает жизненно важные органы, отравляет организм продуктами своей жизнедеятельности. Всё это приводит либо к разрушению, либо к подавлению функций органов жизнеобеспечения, либо, благодаря угнетённому иммунитету, к присоединению интеркурентных заболеваний и гибели.

Но и в стадии развитого опухолевого процесса болезнь может быть остановлена, а организму возвращена возможность контроля над опухолевыми клетками. Спонтанно это происходит казуистически редко. Наблюдения таких случаев в мире очень немногочисленны, но в литературе описаны. Так, Cole W. в 1961 г. были обобщены клинические данные о 120 больных с репрезентативно доказанной спонтанной регрессией злокачественных опухолей. Среди них 25 случаев составили нейробластомы, 14 – рак почки, 13 – хорионкарциномы, 10 – меланомы, 9 – саркомы мягких тканей, 7 – рак мочевого пузыря, 6 – остеогенные саркомы и 32 – другие злокачественные опухоли.

Но значительно более реальная возможность остановить развитие опухолевой болезни складывается при унесении из организма или эффективном разрушении всей клинически определяемой опухолевой массы. На практике это достигается оперативным, лучевым, термическим и лекарственным методами лечения. При этом любой из указанных методов и даже их комбинации не уничтожают опухолевый процесс до последней клетки. Но с уходом клинически определяемой массы опухоли создаются условия деблокирования иммунитета. Если количество оставшихся опухолевых клеток будет адекватным возможностям разблокированного иммунитета, будет достигнуто выздоровление. Если между оставшимися элементами опухоли и иммунитетом сложится паритет той или иной продолжительности, то наступит ремиссия. Если же оставшаяся опухолевая масса будет неадекватна возможностям иммунитета, то разовьются продолженный рост опухоли, рецидив или метастазы.

Такое же течение болезнь примет и в том случае, если в периоде паритета иммунитет будет ослаблен тяжёлой инфекцией, обширной травмой, глубокой психической депрессией.

Итак, что же, всё-таки, представляют собой опухоли?

Наличие механизма онкогенеза в каждой клетке каждого органа человека делает потенции к развитию злокачественных новообразований в человеческой популяции практически тотальными.

Толчком к началу работы механизма онкогенеза, т.е. к экспрессии онкогенов, может явиться воздействие на организм самых различных факторов: ионизирующей радиации, СВЧ, ультрафиолетового облучения, химических канцерогенов, эндогенных пептидов и гормонов, а также онкогенных вирусов. При этом твёрдо установлено, что эти факторы, в плане инициирования онкогенных мутаций, являются беспороговыми (Виленчик М.М., 1977). Даже однократное их воздействие на геном оставляет необратимый иницирующий след, являющийся своеобразной ступенькой к критическому числу мутаций, которое, по мнению многих исследователей, равно 4-7 или 10-ти (Лихтенштейн А.В., 2002).

С учётом числа, характера и распространённости провоцирующих онкогенез факторов, можно твёрдо заключить, что человеческому организму не подвергнуться их воздействию на протяжении жизни невозможно. Более того, он постоянно находится под воздействием многих из них. Ультрафиолетовое и ионизирующее излучения являются элементами спектра солнечных лучей. Космические лучи, излучение радиоактивных элементов земной коры (почвы, горных пород, морской воды, почвенных вод) – всё это на протяжении жизни длительно и нередко массивно воздействует на организм. Многие химические канцерогены, в том числе высокоактивные, такие, как 3-4-бенз-а-пиррен, нитрозосоединения неизбежно попадают в организм с пищей и водой, так как повсеместно имеются в почве и грунтовых водах, в вегетативных частях растений, используемых в пищу. Более того, нитрозосоединения синтезируются и в самом организме (Ильницкий А.И., 1978; Боговский П.А., 1978, 1985, 1987; Долл Р., 1984; Юрченко В.А., 1986; Рубенчик Б.Л., 1990; Бульбулян М.А., 1993; Заридзе Д.Г., 2001).

Никак не избежать контактов с эндогенными канцерогенами, каковыми являются, например, продукты утилизации желчи, стрессовые пептиды. А гормоны – это эндогенные медиаторы важнейших жизненных функций организма. Правда, в отношении некоторых из них, в частности, эстрогенов, есть мнения, что сами они непосредственно не вызывают мутаций, а лишь ускоряют их темп, индуцируя в клетках избыточные количества факторов роста (Сергеев П.В., 1994).

С онкогенными вирусами человек тоже живёт в постоянном контакте. Они заселяют организм, как и бактериальная флора, сразу после рождения. Со многими из них он спокойно сожительствует, другие же могут вызывать инфекционные заболевания (Зильбер Л.А., 1976).

Таким образом, получается, что тотальные потенции к канцерогенезу, заложенные в каждой клетке человеческого организма, имеют возможность реализовываться постоянно, практически с момента рождения.

Нельзя не заметить, что трансформация нормальных клеток в опухолевые, которая может быть запущена постоянно имеющимися в окружающей среде и даже в самом организме факторами, «технически» представляет собой довольно сложный процесс, который трудно принять как случайный. Опухолевые мутации происходят в строго определённых локусах, и не в одном гене, а в нескольких. Трансформация нормальной клетки в опухолевую, как уже говорилось, является результатом 7-10 мутаций (Погосянц Е., 1985; Сергеев П.В., 1994; Лихтенштейн А.В., 2002). Приобретение ею опухолевого фенотипа – это результат взаимодействий онкогенов как минимум трёх разновидностей: генов иммортализации, трансформации и промоции (Эренпрайс Я.Г., 1987; Chean M.C., 1984; Cooper J.M., 1984).

Этот процесс трудно представить как цепь накоплений случайных дефектов в геноме, длившийся годы и десятилетия. Он более представляется как отлаженный механизм с детерминированностью всех его этапов, жёстко направленный на обязательное достижение теми или иными клетками в определённый период времени именно этого качественного состояния.

Частая достижимость опухолевой трансформации определёнными клетками в организме видна из частоты её результата – опухолевых заболеваний – патологии, отмечаемой на протяжении всего периода существования человеческой популяции. Распространённость её составляет 1,5-2,0 тысячи заболеваний (число состоящих на учёте) на 100 тысяч населения или 1,5-2,0‰. Это – показатели учитываемой онкологическими учреждениями распространённости опухолевых заболеваний. Действительная их частота, клинически проявляемых и скрытопротекающих, значительно больше. Одним из подтверждений этому являются целенаправленные поиски опухолей на аутопсиях умерших от неопухолевой патологии или травм. Так, поиски только рака молочной железы в этих случаях выявили его наличие у 25,3% умерших, причём у 7-8,4% рак был инвазивным (Andersen J., 1985; Schmidt J., 1996). Другим подтверждением является опыт маммографического скрининга в западноевропейских странах и США. Выявляемые при нём случаи рака по частоте значительно превосходят спонтанную заболеваемость. Наблюдения за выявленными скрытопротекавшими

опухолевыми процессами молочных желёз привели к заключению, что 20-40% из них при жизни не становятся клинически проявляемым заболеванием (Donovan D., 1990; Miller A.B., 1988; Retting B., 1996). Далеко не всегда приводит к болезни зарождение опухоли в щитовидной железе, лимфатической системе. В предстательной железе у 30% мужчин выявляются микроскопические очаги рака, и только у 10% из них процесс далее станет болезнью, и лишь у 10% из них эта болезнь может стать причиной смерти. К этому можно добавить значительно большую, чем регистрируется, частоту базальноклеточного рака кожи.

Всё это не может не приводить к мысли о более широкой распространённости и других локализаций злокачественных опухолей, большая часть которых не выливается в клинически проявляемое заболевание.

Тотальные потенции и императивность условий зарождения опухолевых клеток, частота субклинически существующих опухолей не может не привести к мысли о том, что этот процесс, не как заболевание, а как своеобразное состояние, появляется в определённые периоды времени в различных органах у каждого индивидуума и является в биологическом плане объективно необходимым. И именно объективно необходимым, а не субъективно, т.е. необходимым не для самого индивидуума. Пример наличия в организме такой необходимой объективно (но не всегда необходимой субъективно) системы есть. Это – генеративная система, направленная на воспроизведение. В ответе организма на опухолевый и генеративный процессы много общего. При опухолях так же, как и при беременности, выключается реакция отторжения, осуществляется протекция вновь развивающимся тканям, осуществляется их питание, приём токсических дериватов их обмена (Dilman V.M., 1981). И в самой опухолевой ткани есть важные элементы, сближающие её с эмбриональной, в частности, эмбриоспецифические белки с неясной функцией, различные изоферменты (Goldfarb M., 1982). У некоторых исследователей создаётся впечатление, что в опухолевой ткани стабильно функционирует часть программы нормального эмбрионального развития (Агеенко А.И., 1978, 1982; Вебер А., 1980; Абелев Г.М., 1980; Freedman S.O., 1978; Mora P.T., 1981; Shapiro F., 1974; Alexander P., 1972; Coggin J.N., 1970; Baldmin K.W., 1972; Fishman W., 1975). Жёсткая запрограммированность (внешними и внутренними условиями) возникновения в организме опухолевых клеток, по живучести и возможностям к автономному развитию приближающихся к зародышевым, позволяет склониться к мнению об осуществлении ими функции даже более важной, чем генеративная.

Интересные взаимоотношения опухолевых и зародышевых клеток были выявлены в эксперименте Беатрисы Минц (Mintz B., 1975; Illmensec K., 1976). Эксперимент заключался во встраивании клетки тератокарциномы мыши одной генетической линии в бластоцисту здоровой мыши другой линии. В результате из бластоцисты развилась, во-первых, здоровая особь, во-вторых, она и её потомство унаследовали признаки мышей обеих линий. Следовательно, опухолевая клетка содержит наследственную информацию об организме её носителя.

Использовавшаяся Беатрисой Минц опухолевая клетка являлась клеткой эмбриокарциномы. Но результаты экспериментов последних лет по клонирова-

нию показали, что наследственную информацию об организме носителя содержат не только половые, но и любые соматические клетки. Следовательно, наследственную информацию должна содержать и опухолевая клетка любого тканевого происхождения.

Другой важный вывод из этого эксперимента заключается в том, что даже высокоагрессивной опухолевой клетке можно вернуть статус нормальной помещением её в специфические условия.

Важным, на наш взгляд, выводом из эксперимента Беатрисы Минц, на котором не акцентировалось внимание, является то, что на клеточном уровне опухоль тиражирует наследственную информацию донора. А смысл тиражирования может быть только в последующей передаче её другим.

Но для передачи наследственной информации не обязателен перенос из одного организма в другой всей клетки. Как явствует из экспериментов с клонированием, для этого достаточно её частей – ядра, цитоплазмы. А наследуемые опухолевые признаки в лабораторных условиях передаются изолированной из клеток ДНК (Balman A., 1985) и, как известно, онкогенами, которые клетке-реципиенту могут быть доставлены опухолеродными вирусами. Но только ли опухолевая информация передаётся онкогеном?

Взаимоотношения опухолеродных экзогенных вирусов, эндовирюсов, онкогенов и генома клетки, нормальной и опухолевой, установленные в исследованиях последних десятилетий, таковы, что дают повод усмотреть в них биологическую целесообразность.

С трансформацией клетки в опухолевую в ней не прекращается репликация онкогенов (Meloy M.S., 1953; Schwab M., 1983; Collins S., 1982; Faucra D.K., 1982). В опухоли репродуцируется и экзогенный вирус, а при некоторых условиях наблюдается продукция вирусных частиц из эндовирюсов (Кунайн Р.А., 1981; Парнес В.А., 1986; Keshet E., 1983). Причём по структуре продуцируемые вирусы бывают совершенно аналогичными вирусам онкогенным (Забаровский Е.Р., 1985). Кроме того, опухоль представляет собой отличную среду для размножения и других инфицирующих организм экзогенных вирусов. Это создаёт условия для захвата изначально неонкогенными вирусами реплицирующихся онкогенов (Мазуренко Н.П., 1982; Rapp O.R., 1980). Этот процесс, видимо, происходит постоянно, а не случился когда-то и в дальнейшем унаследовался онкогенными вирусами, как считалось ранее.

Оценивая взаимоотношения экзо- и эндогенных вирусов и онкогена в опухолевой клетке, можно заметить, что они складываются в механизм, результатом работы которого является вынесение онкогена из опухоли и перенесение его в организм другого индивидуума.

И какой же может быть судьба онкогена, перенесённого онкогенным вирусом из опухоли «донора» в клетки другого организма – «реципиента»? Встраивание его в геном может привести к опухолевой трансформации клетки. Но даже в лабораторных условиях это происходит не всегда.

В работах Dolberg D. et al (1983) фрагменты генома вируса саркомы Фауса (v-src+большой концевой повтор) вводили куриным эмбрионам и новорожденным цыплятам. У цыплят развивались саркомы. Введение материала в эмбрио-

ны к развитию опухолей не приводило, т.е. результат получался, как в эксперименте Mintz B. (1975), только теперь уже не на клеточном, а на геномном уровне. Онкоген, как и клетка, помещённый в специфические условия формирования зародыша, не трансформировал клетку в опухолевую, а выполнял либо его изначальные, т.е. протоонкогенные функции – участие в нормальном делении и дифференцировке клеток, либо какие-то другие.

Онкогены содержатся во всех клетках организма не только у человека, но и у всех представителей животного мира. При этом они совершенно одинаковы у обезьян, мышей, крыс и даже тараканов и дрозофил, т.е. они родственны у представителей самых разных уровней эволюционного развития (Кунайн Р.А., 1981; Сейц И.Ф., 1982, 1986). Можно полностью согласиться с заключением И.Ф. Сейца (1986) «что эту консервативность в процессе эволюции надо рассматривать как явное указание на какие-то жизненно-важные функции онкогенов для всего живого мира, на всех уровнях эволюции. На обязательную необходимость клеточных онкогенов для жизнедеятельности, прежде всего, нормальных клеток указывает тот факт, что они не были утрачены в процессе длительного хода эволюции от низших до самых высших форм живых существ, включая человека».

Императивность канцерогенеза, наличие в опухолевых клетках механизмов тиражирования онкогенов и их транспорта в клетки других особей с не всегда обязательным развитием у них опухолевой болезни, приводящей к гибели, позволяют усмотреть биологическую целесообразность и в самом канцерогенезе, особенно в тех его этапах, которые предшествуют опухолевой болезни. Складывается убеждённость, что на этих этапах с помощью опухолевых клеток и содержащихся в них онкогенов и вирусов Природой осуществляется какая-то важная для живых организмов функция. Механикой этой функции является передача с помощью вирусов и онкогенов от одной особи другой наследственного вещества.

Вообще факт перенесения генетической информации с помощью вирусов от одних животных другим на сегодня известен. Jaenisch R. (1980), работавший с вирусом лейкоза Молони, вводя его в эмбрионы мышей, отмечал, что у выросших из таких эмбрионов животных, кроме развития в последующем лейкозов менялись некоторые фенотипические мышинные признаки, в частности, менялась окраска шерсти. Следовательно, вирусы при переливах захватывали, а в последующем передавали генный материал, относящийся к окраске шерсти. Но захватываемые из клеток вирусами гены – это всегда онкогены либо являющиеся таковыми изначально, если захват их происходит из опухолевых клеток, либо ставшие ими в геноме вируса, если захват произошёл из клеток неполовых.

Какая же функция осуществляется онкогенно-вирусной передачей наследственной информации от одного живого организма другому? По важности она должна не только не уступать, но даже превосходить генеративную, ибо реализация её на практике оказывается более обязательной. Она неотвратима. Уход от неё невозможен.

Ответ на этот вопрос может подсказать только логика. Такой функцией может быть только адаптивная. Без успешности её осуществления генеративная функция не обеспечит выживания любого организма в постоянно меняющихся условиях среды.

Приобретаемая каждым индивидом на протяжении жизни адаптивная информация закрепляется в наследственном аппарате и может быть передана представителям вида вертикально. Но такой путь её передачи консервативен, длителен, особенно у высших долгоживущих представителей животного мира, в том числе и человека. У них возможность его осуществления ограничена ещё и собственно репродуктивным периодом. А накопление адаптивной информации происходит в пострепродуктивном возрасте. Причём накапливаемая в этом периоде она может быть наиболее ценной. Кроме того, среда меняется постоянно. Потеря или снижение возможностей адаптации живого организма к меняющимся условиям среды – причина и суть различных видов болезней, системных или органных. Самостоятельный поиск каждым индивидуумом в отдельности путей адаптивной перестройки в органах, тканях или системах – процесс длительный и проблематичный по результату. В этом плане осуществившиеся у отдельных представителей вида удачные адаптивные мутации представляют большую ценность и должны быть переданы другим сразу после их обретения, так как случайная гибель такого индивида приведёт к утрате этого уникального материала. Поэтому для возможности выживания в постоянно меняющихся условиях среды живым организмам необходим оперативный путь передачи адаптивной информации от одной особи другой. Им, вероятно, и является онкогенно-вирусный горизонтальный путь. Необходимостью реализации его и объясняется обнаружение в нормальных клетках птиц и млекопитающих онкогенов самых различных ретровирусов (Scolnick E., 1975; Sheiness D., 1980; De Feo D., 1981; Thiel H., 1981; Hayward W. 1981).

Таким образом, прочный симбиоз организма и вирусов – экзогенных и эндогенных, передающихся от одной особи другой и вертикально, и горизонтально, получает вполне логичное объяснение. Обязательность присутствия в организме экзогенных вирусов, а у долгоживущих позвоночных и эндовирюсов может объясняться только их необходимостью, каковой является потенция их использования как участников транспортировки онкогена.

С учётом размеров и структуры онкогена объём передаваемой им адаптивной информации может быть невелик. В зависимости от тканевого или органного происхождения онкогена адаптивная информация может быть тканеспецифической или органоспецифической.

Возможность передачи с помощью белковых субстанций информации по управлению функциями отдельных органов от одного человека другому в настоящее время уже установлена. Американский генетик Стенли Призинер открыл прионы – белки, присутствующие в большинстве тканей организма, способные нести информацию о состоянии внутренних органов и всех аномалиях. Попадая в организм другого человека, они начинают диктовать ему информацию донора. Николь Мартинс (по Фил К., 1997) в Парижском исследовательском центре им. Шарля де Голля тоже выделил белок CBWM, передача которо-

го от одной женщины к другой оказывала влияние на менструальную функцию. Вполне вероятно, что во всех этих случаях субстратом передачи информации являлся онкоген.

Но онкогены всё же являются признанными индукторами опухолевой трансформации клеток. В каких же случаях они осуществляют функцию передачи наследственной информации и в каких индуцируют развитие опухоли? Ответ на этот вопрос нам представляется следующим.

Клеточный онкоген предназначен природой для осуществления в определённые периоды времени трансформации нормальных клеток в опухолевые. Возможно, сигналом для таких трансформаций является обретение клетками в том или ином органе, испытывающем влияние вредных факторов, угрожающих разрушением, адаптивной информации к этим факторам. Эта информация откладывается в геноме и, в частности, в онкогенах, которые, реплицируясь в опухолевых клетках, её тиражируют. А вирусы, имеющиеся в организме всегда, а в опухолевой ткани в особенности, переносят эту информацию с онкогенами из опухолевых клеток донора в места назначения – в клетки соответствующих органов реципиентов.

В дальнейшем встроившийся в геном клетки реципиента онкоген может повести себя различно, в зависимости от того, в какие участки генома произошло его встраивание. Он может, как это отмечалось в экспериментах с зародышами, обусловить передачу наследственной, т.е. адаптивной информации. В других случаях встраивание онкогена может произойти в зоны с последовательностями, имеющими функции LTR (Сейц И.Ф., 1982). В этих ситуациях будет запущен механизм опухолевой трансформации клетки. Такие клетки, как и генеративные, с которыми они имеют много общего, будут собирать в организме носителя адаптивную наследственную информацию, и в дальнейшем сами станут её донорами.

Как же складывается судьба носителя этих очагов? В большинстве случаев опухолевые микроочаги заболеванием, ведущим к смерти, не становятся. По выполнению ими функции транспорта онкогенов часть их подвергается реверсии. Но часть опухолевых микроочагов в обратном развитии задерживается. Причиной таких задержек может быть неполноценность систем защиты – ослабление некоторых её звеньев или их дезорганизованность. В таком состоянии или медленно увеличиваясь, эти опухолевые очаги могут существовать, клинически ничем себя не проявляя, годы и даже десятилетия.

Возможность столь длительного существования опухолевых очагов в организме их носителя без развития заболевания указывает на то, что и донорами, и реципиентами онкогенов (вероятных носителей адаптивной информации) долгоживущие представители животного мира длительные периоды их жизни могут быть одновременно. Но при этом в один период жизни они являются преимущественно реципиентами, в другой – преимущественно донорами.

Способность становиться заболеванием опухолевые очаги приобретают при ещё большем, чем на этапе их инициации, ослаблении систем защиты. Развитию опухолевой болезни может способствовать и массивное воздействие канцерогенных факторов. Вмешиваясь в этот природный процесс, они грубо

нарушают его естественный ход, с одной стороны, ослабляя системы противоопухолевой защиты, с другой стороны, приводя к возникновению новых очагов, которые вместе с имеющимися ранее становятся несопоставимыми с возможностями иммунитета.

Наблюдения за течением заболевания и общим состоянием больных с распространёнными опухолевыми процессами в клинике склоняют к мысли, что длительное и стойкое ослабление систем противоопухолевой защиты является признаком выработки организмом жизненного ресурса. Именно его достижение приводит к снятию сдерживания прогрессии опухолевых очагов.

Что мы разумеем под выработкой ресурса организма? Это не просто старение или одряхление организма. По нашему мнению, это – исчерпание запрограммированных в каждом организме возможностей эффективного регулирования функций жизнеобеспечения. И связано оно с истощением или угасанием деятельности управляющих этими функциями центров.

Количественные характеристики жизненного ресурса заложены в геноме и являются величинами относительно постоянными для каждого конкретного индивидуума. Они могут быть иногда ничтожно малы изначально, с рождения представляя собой своеобразный генетический брак. Но могут сокращаться индивидуумом и активно в результате травм, отравлений, суицида, стрессов, алкоголизма, наркомании и других причин, к которым относятся массивные воздействия физических и химических канцерогенов. Воздействуя на камбиальные, стволовые клетки различных тканей и органов, а также на центральную нервную систему, они, несомненно, вызывают их преждевременное старение.

Развитой опухолевой процесс, сопровождающийся репликацией онкогенов и вирусных частиц теперь уже в значительно большем количестве опухолевых клеток, чем в изначальном микроочаге, даёт возможность, с одной стороны, массивного забора наследственной (адаптивной) информации, с другой стороны, массивного её выноса. Носитель опухоли, таким образом, становится преимущественно донором адаптивной информации. Выработавший жизненный ресурс живой организм, приобретший эту информацию, нередко уникальную, в значительных количествах, не должен унести её вместе с собой. Она должна стать достоянием вида.

Но кроме распространения генетической информации, опухолевой процесс на этапе выработки жизненного ресурса организма является тяжёлым заболеванием. И судя по многовариантности его течения, спонтанного и после различных видов лечения, складывается впечатление, что Природа им испытывает остаточные возможности индивидуума. В части случаев такие возможности и при естественном развитии опухолей оказываются значительными. Бывшие подавленными или дезорганизованными, системы противоопухолевой защиты по неизвестным пока причинам растормаживаются, мобилизуются, и заболевание замедляет темп развития или стабилизируется, а в исключительных случаях даже подвергается обратному развитию.

Специальное противоопухолевое лечение приводит к стойким или нестойким положительным результатам у каждого конкретного индивидуума тоже в зависимости от степени выработки им жизненного ресурса. При достаточ-

ной или частичной его сохранности, бывший до лечения дезорганизованным иммунный статус либо нормализуется, либо приближается к норме, и в зависимости от этого достигаются выздоровление или ремиссия. При полной выработке ресурса состояние дезорганизованности иммунных функций сменяется полным их выключением. В этих случаях лечебные мероприятия процесса не останавливают, и опухолевая болезнь становится непосредственной причиной смерти.

Следовательно, на этапе полной выработки живым организмом жизненного ресурса опухоль осуществляет по отношению к нему и другую Природную функцию – является механизмом прекращения его жизни.

Таким образом, злокачественные опухоли – это серьезное и во многих случаях труднолечимое заболевание человека и других позвоночных. От просто «болезней» они отличаются лежащими в их основе сложными генновирусными механизмами, работа которых направлена на вынесение из организма носителя опухоли и передачу другому представителю вида наследственного вещества. Развитие некоторой части опухолей может являться результатом случайных генных поломок, возникающих в клетках в процессе старения или обусловленных наследственными аномалиями, или воздействием на нормальные клетки различных канцерогенных факторов. Но в большей части спонтанно развивающихся опухолей видится инструмент Природы, направленный на совершенствование видов живых организмов и особенно высших позвоночных и человека. На самых ранних этапах микроопухолевых очаги обеспечивают накопление и горизонтальную передачу от одного индивидуума другому наследственной, по всей вероятности, адаптивной информации. И эта их функция является среди прочих основной. Собственно болезнью опухоли становятся в развитых, определяемых клинически стадиях. В этот период они, как и другие серьезные болезни, являются механизмом отбора, пробы на степень выработки жизненного ресурса. На этом этапе энергичные лечебные мероприятия могут многих носителей опухолей перевести в ранг способных реализовать остаточный ресурс полностью, отвести угрозу отбора в «исключаемые» контингенты.

При полной выработке жизненного ресурса опухоли являются механизмом прекращения жизни.

Принятие этого положения позволяет объяснить многое бывшее непонятным или не совсем понятным в онкологии и не только в ней:

1. Различия в течении и ответе на лечение одного и того же опухолевого заболевания одинаковой морфологии, выявленного в одних и тех же стадиях у лиц одного и того же пола и возраста; *течение и исход зависят от степени выработки жизненного ресурса.*

2. Длительная бессимптомность маленьких процессов и малосимптомность некоторых развитых; *большинство угрожающих жизни заболеваний уже в самом их начале ярко симптомны.*

3. Начало заболевания в большинстве случаев в зрелом возрасте; с уменьшением шансов передать наследственную информацию вертикально увеличиваются возможности передать её горизонтально; именно окончание репродуктивного периода снимает тормоз с канцерогенеза.

4. Практически одинаковая суммарная смертность от всех онкологических заболеваний (при полном и правильном её учёте) при различиях заболеваемости отдельными локализациями у лиц различных наций и рас; последняя связана с преимущественными локализациями пролиферативных процессов, обусловленными особенностями их жизни.

5. Неменяющаяся суммарная смертность от всех онкозаболеваний при успешной борьбе за снижение заболеваемости отдельными локализациями; снижение заболеваемости одними локализациями сопровождается ростом заболеваемости другими.

6. Отмечаемое в последние годы в России омоложение заболеваемости некоторыми локализациями опухолей; снижение продолжительности жизни уменьшает возможность дожить до развития болезни; аналогично этому в ответ на снижение рождаемости Природа удлинит репродуктивный период.

7. Более высокая заболеваемость и более злокачественное течение опухолевых заболеваний генеративных органов у нерожавших женщин; у них, не сумевших передать адаптивную информацию вертикально природа включает механизм горизонтальной её передачи раньше и императивнее.

Возможностью горизонтальной передачи адаптивной информации можно объяснить наблюдаемую иногда передачу от одного человека другому в условиях, исключающих непосредственное общение, важной социальной информации, что в быту трактуется как проявления мистики, реинкарнации и т.п. В действительности важная социальная информация является для человека тоже информацией адаптивной. При особой её значимости для носителя она может закрепиться в наследственном веществе, т.е. материализоваться, и в дальнейшем онкогенно-вирусным путём быть передана другому индивидууму, как правило, молодому, ибо преимущественно реципиентом наследственной информации организм является именно в раннем возрасте. И при этом для передачи такой информации совсем не обязательно, чтобы её донор имел клинически проявившуюся опухоль. Этот процесс вполне осуществим и на уровне доклинических микроочагов.

Что же можно вынести из изложенного положения о месте опухолей в жизни человека для онкологической практики?

То, что опухоли являются инструментом Природы, используемым ею для совершенствования вида без учёта интересов каждого его представителя в отдельности, совсем не говорит о том, что опухолевые заболевания можно пускать на самотёк. Среди так называемых внутренних болезней есть немало таких, которые тоже можно рассматривать как инструмент естественного отбора. Задача медицины состоит в том, чтобы помочь каждому заболевшему этот отбор пройти. И лечение онкологических заболеваний, как и любой другой серьёзной патологии, должно проводиться обязательно, в любой стадии. В условиях сохранности жизненного ресурса это обещает длительную последующую стабильность. В условиях неполной выработки жизненного ресурса активные мероприятия по унесению из организма или разрушению максимально возможно количества опухолевой массы способствуют возможности исчерпать ресурс с меньшими потерями в качестве жизни.

Критериев степени выработки жизненного ресурса каждым конкретным индивидуумом на момент выбора тактики по отношению к опухолевой болезни пока нет. Оценить её можно только по результатам специального лечения. Поэтому проводиться оно в показанных случаях должно обязательно. Отказ от него тоже может явиться фактором, сокращающим ресурс, что особенно демонстративно в случаях развития угрожающих жизни осложнений.

Изложенное положение о месте опухолей в жизни человека не ставит под сомнение, а, напротив, осмысливает скрининговые обследования контингентов опухолевого риска. То, что мы называем онкопрофосмотрами позволяет выявлять застойные, нереввертировавшие опухолевые очаги с непредсказуемыми дальнейшими их перспективами. Факт их застойности не исключает потенций к прогрессии, что в последующем усложнит их лечение. Поэтому лечение таких очагов необходимо производить сразу по их выявлению.

Изложенное положение не ставит под сомнение и возможности профилактики опухолей как заболевания. Все известные на сегодня принципы и подходы к ним представляют собой выключение механизмов промоции процессов, которые не реализовались в клинические варианты заболевания. Поэтому проведение эффективного лечения пролиферативно-диспластических процессов, развивающихся в различных тканях и органах, действительно может повлиять на развитие из них опухолевой болезни. Неоспоримыми примерами этого являются успехи в лечении предраковых состояний шейки матки, прямой кишки, кожи. В экспериментах и на практике удалось убедиться в возможности положительного влияния профилактических мероприятий даже в случаях наследственного детерминирования некоторых локализаций опухолевых заболеваний. При этом удаётся добиться существенного отодвигания сроков их манифестации или снижения злокачественности течения.

Таким образом, проводя лечение пролиферативно-диспластических процессов, можно существенно повлиять на возможность развития опухолевого заболевания наиболее нежелательной локализации.

Единственная нерациональность в современной тактике по отношению к онкобольным, которая просматривается в свете изложенного положения, это – разобщение этих больных, особенно с развитыми опухолевыми процессами, с общесоматическими больными, а на этапах неспецифического и симптоматического лечения пассивная, но изоляция в рамках семьи, режы – хосписа. Ведь если онкогены действительно являются переносчиками адаптивной информации, то общение онкобольных с неонкологическими больными последним может оказаться полезным. Речь идёт о той их части, которые страдают дисфункциональной патологией внутренних органов.

Как уже говорилось, значительная часть дисфункциональных заболеваний внутренних органов – результат дезадаптации или недоадаптации организма к постоянно меняющимся условиям среды. И если онкобольной заболеваний дезадаптации не имел или преодолел их на протяжении жизни, то полученная от него адаптивная информация может помочь преодолеть такую патологию и реципиенту. Информация будет передана природным гено-инженерным путём. О каких заболеваниях в этом случае может идти речь? Это могут быть, во-первых, заболевания органов, прямо граничащих с окружающей средой: кожи, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта. Кроме того, к дезадаптивным заболеваниям относятся панкреатиты, неинфекционные гепатиты, гипертоническая болезнь, стенокардия, патология желёз внутренней секреции и центральной нервной системы. Некоторым подтверждением сказанному является давно замеченный на практике факт, что работающие в онкологии, несмотря на «вредные» условия труда (ионизирующая радиация, химиопрепараты) соматической патологией болеют реже, чем работающие в других отраслях медицины.

Что касается риска провоцирования опухолевых заболеваний при контактах с онкобольными, то, во-первых, на практике таких случаев не отмечается, во-вторых, теоретически риск у «созревших» для опухолевых заболеваний, т.е. у выработавших жизненный ресурс, имеет несоизмеримо больше шансов реализоваться из собственных онкогенов или уже имеющихся микроочагов, которые, будучи возвращёнными в собственном организме, значительно менее иммуногенны.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

ЛИТЕРАТУРА

1. Абелев Г.М. Эмбриональные антигены в опухолях. Анализ в системе альфа-фетопротеина. В кн. Опухолевый рост как проблема биологического развития. М 1980.
2. Агеев А.И. Механизмы вирусного онкогенеза. М. Медицина 1978.
3. Агеев А.И., Ерхов В.С. Онкогены и канцерогенез. Вопросы онкологии. 1982, №10, 114-121.
4. Барышников А.В., Шишкин Ю.В. Программированная клеточная смерть. Российский онкологический журнал. 1996, №1, 58-61.
5. Бенджамен Т.Л., 1970. цит по Парнес В.И. Онковирусы. М. 1986.
6. Берзин С.А., Токарь В.И., Киселёва Л.Ф. Некоторые показатели иммунитета при онкологических заболеваниях молочных желёз. Сов. медицина. 1986, №6, 112-114.
7. Боговский П.А. Актуальные вопросы изучения канцерогенных N-нитрозосоединений. Экспериментальная и клиническая онкология ИЭКМ МЗ ЭССР. Таллин: Валгус, 1978, Вып 3, 73-80.
8. Бохман Я.В. Рак тела матки. Кишинёв: Штеница, 1972.
9. Боговский П.А. Образование и распространённость нитрозосоединений в окружающей среде. Экология и рак. Под ред. А.Н.Быкореза, Б.А.Рубенчика, Э.И.Сленяна и др. Киев: Наукова Думка. 1985, 97-134.
10. Боговский П.А., Роома М.Я. Нитрозирующие предшественники канцерогенных N-нитрозосоединений в окружающей среде и организме человека. Вопросы онкологии. 1987, №5, 3-10.
11. Бульбулян М.А., Журенкова Н.Ю., Мукария А.Ф., Заридзе Д.Г. Роль N-нитрозосоединений и их предшественников в этиологии опухолей человека. Вопросы онкологии. 1993. №4-6. 1027-1038.
12. Виленчик М.М. Закономерность молекулярно-генетического действия химических канцерогенов. М.: Наука, 1977.
13. Гаврилова Л.А., Гаврилова Н.С. Культура диплоидных клеток как объект изучения молекулярных механизмов старения. Успехи современной биологии. 1978, т.85, №2, 267-284.
14. Герштейн Е.С., Бассалык Л.С., Летягин В.П. Клиническое значение исследования рецепторов эпидермального фактора роста при раке молочной железы. Вопросы онкологии. 1994, т.40, №7-12, 266-273.
15. Дейчман Г.И. Роль естественной резистентности в реакции организма на возникновение, рост, и метастазирование опухолей. Итоги науки и техники ВНИИТИ; Онкология, 1984. т. 13, 46-97.
16. Дильман В.М. Генно-метаболическая модель поведения раковой клетки. Вопросы онкологии. 1980, №6, 34-42.
17. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. Издание 2-е. Л.: Медицина, 1983. 407.
18. Долл Р., Пито Р. Причины рака. Киев: Наукова Думка, 1984, 254.
19. Жданов Р.И., Семёнова Н.В., Арчаков А.И. Реальность и надежды генной терапии. Вопросы мед. химии. 2000. т.46, №3. 197-206.

20. Забаровский Е.Р., Чумаков И.М., Прасолов В.С., Киселёв Л.Л. Молекулярная биология. 1984, №18, 60-82.
21. Забаровский Е.Р., Чумаков И.М., Прасолов В.С., Киселёв Л.Л. Докл. АН СССР. 1984, 277, 504-508.
22. Забаровский Е.Р. Онкогены ретровирусов и их клеточные протоонкогены. Молекулярная биология. 1985, т.19, №1, 9-38.
23. Заридзе Д.Г. Эпидемиология и профилактика рака. Вестник российской академии мед. наук. 2001, №9, 6-14.
24. Зильбер Л.А. Вирусная теория происхождения злокачественных опухолей. М., 1946.
25. Зильбер Л.А., Ирлин И.С., Киселёв Ф.А. Эволюция вирусогенетической теории возникновения опухолей. М: Наука, 1975.
26. Ильинская Г.В., Агапова Л.С., Семянк О.Ю. и др. Роль опухолевого супрессора Р-53 в контроле числа хромосом и копийности отдельных генов. Материалы съезда онкологов СНГ. М., 1996. 185.
27. Ильницкий А.И., Мищенко В.С., Шабад Л.М. О природных источниках канцерогенных углеводов. Гигиена и санитария. 1978, №8, 39-43.
28. Имянитов Е.Н., Князев П.Г. Роль антионкогенов в опухолевом процессе. Экспериментальная онкология. 1992, №5, 3-17.
29. Имянитов Е.Н., Калиновский В.П., Князев П.Г. и др. Молекулярная генетика опухолей человека. Вопросы онкологии. 1997, №1, 95-101.
30. Козаченко В.П. Диагностика и лечение рака яичников. Гинекология. М.: Медиа Медика, 1999, №2, 39-42.
31. Копнин Б.П. Механизмы возникновения и прогрессии опухолей при нарушениях Р-53. Материалы съезда онколгов СНГ. М., 1996, т.1, 186.
32. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза. Биохимия. 2002. 56, 5-33.
33. Копнин Б.П. Неопластическая клетка: основные свойства и механизмы их воздействия. Практическая онкология. 2002, т.3, №4, 229-235.
34. Кунайн Р.А., Муровена М.Р., Ильинская Т.П. Эндогенные вирусы. Рига, 2001.
35. Лихтенштейн А.В., Сердюк О.П., Битезату И.В., Потапова Г.И. и др. Специфические дефекты ДНК: новый класс маркеров опухолевого роста. VI Ежегодная Российская онкологическая конференция. М., 2002, 97-99.
36. Мазуренко Н.П. Роль вирусов в этиологии лейкозов. М., 1962. 59.
37. Мазуренко Н.П. Что дала онкологии вирусная теория происхождения опухолей. Вопросы онкологии. 1982, №5, 7-12.
38. Матвеев Б.М., Бухаркин В.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. М., 1999, С.3,4,35,44,47.
39. Метт В.Л., Чумаков И.М., Киселёв Л.Л. Докл.АН СССР, 1981, 261, 1471-1472.
40. Новик А.А., Камилова Т.А., Цыган В.П. Рак – болезнь генетической нестабильности. Гедсон Рихтер в СНГ. 2001, №1(5), 5-10.
41. Парнес В.А. Онковирусы. М.: Наука, 1986.

42. Погосянц Е.Е. Цитогенетика злокачественных новообразований. Вопросы онкологии. 1985, №8, 92-100.
43. Рубенчик Б.Л. Образование канцерогнов из соединений азота. Киев: Наукова Думка, 1990, 220.
44. Сейц И.Ф., Князев П.Г., Фёдоров С.Н. Онкогены, происхождение, распространение, структура и функции в канцерогенезе. Вопросы онкологии. 1982, №10, 95-114.
45. Сейц И.Ф. Ещё один шаг к раскрытию тайны рака (тромбоцитарный фактор роста «РФТ» в контексте концепции онкогенов). Вопросы онкологии. 1984, №5, 106-117.
46. Сергеев П.В., Карева Е.Н. Молекулярные механизмы эстрадиол-зависимости опухолевого роста. Вопросы онкологии. 1994, т.40, №4-5-6, 145-149.
47. Чернецова Л.Ф., Курлович Н.А., Кашуба Н.А., Зуев В.Ю. и др. Иммуно-реактивность онкологических больных. Резервные возможности организма и компенсаторные механизмы в борьбе с инфекцией. Онкология. Теория и практика. 2004, №1, 10-14.
48. Шабад Л.М. Эволюция концепций бластомогенеза. М., 1979.
49. Шапот В.Г., Миронов Н.М. Нестабильность генома и неоплазия. Цитология и генетика. 1981, т.15, №6, 73-83.
50. Эренпрайс Я.Г. Активация онкогенов как механизм химического канцерогенеза. Вопросы онкологии. 1987, №8, 3-13.
51. Юрченко В.А., Лянный А.Б., Ильницкий А.П. Канцерогенная опасность малых доз нитрита в связи с эндогенным синтезом нитрозосоединений. Эксперимент. онкол. 1986, т.8, №1, 41-44.
52. Якубовская Р.И. Современные подходы к биотерапии рака. Российский биотерапевтический журнал. Т.1, 3/2002. 5-13.
53. Alexander P. Foetal antigens in cancer. Nature. 1972, v. 235, p.137-141.
54. Andersen J., Nielsen M., Jensen J. Essential histological findings in female breast at autopsy. Early breast cancer. Ed. by J. Balter – Berlin, 1985, p.52-63.
55. Anisimov V.N. Carcinogenesis and Aging. Vola –2. Boca Raton. Florida: CRC Press Jul. 1987.
56. Balmain A, Pragbell J.B. Mouse skin carcinomas induced in vivo by chemical carcinogens have a transforming Harvey-ras oncogene. Nature. 1983, vol.303. p.72-74.
57. Balmain A. Transforming ras oncogenes and multistage carcinogenesis. Brit. J. Cancer. 1985. vol. 51. p. 1-7.
58. Baldmin K.W. Antigens in neoplastic tissue. Nat. Cancer Inst. Monograph, 1972, v. 35, p.135-142.
59. Barrett B., Gajdusen C.M., Schwartz S.M. et al. Expression of the sis gene by endothelial cells in culture and in vitro. Proc. Nat. Acad. Sci USA. 1984. vol. 81, h. 6772-6774.
60. Bishop J.M., Courtneidge S.A., Levinson A.D. et al. The origin and function of avian retrovirus transforming genes. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 1980, v. 44, p.919-930.

61. Boycott A.F. The transition from live to dead: the nature of filterable virus. Proc. Roy. Soc. Med. 1933. 22. 55-59,129,113,231.
62. Boyle W.L., Lipsick J.S., Reddy E.P., Baluda M.A. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1983, 80, 2834-2838.
63. Bubenik J., Turano A. Enhancing effect on tumor growth of humoral antibodies against tumour specific transplantation antigens in tumor induced by MCV. Nature. 1968. v.170, p.928-930.
64. Burnet F.M. The concept of immunological surveillance. Progr. Exp. Tumor Res. 1970. v.13. p.1-27.
65. Chean V.C., Wallace C.D., Hoffman R.M. Hypomethylation of DNA in human cancer cells: asite-specific change in c-myc oncogene. J. Nat. Cancer inst. 1964. vol. 75, p. 1057-1065.
66. Coggin J.H., Ambrose K.R., Anderson N.J. Fetal antigen capable of inducing transplantation immunity against SVUO hamster Tumor cells. J. Immunol. 1970, v. 105, h.524-530.
67. Cole W.H. Dessimination of cancer. New York, 1961.
68. Collins S., Groudine M. Nature. 1982, 289, 61-63.
69. Cooper G.M., Lane M.-A. Cellular transforming genes and oncogenesis. Biochim. Biophys. Acta: Rev. Cancer. 1984, v. 738, p. 9-20.
70. Chumakov I.M., Zabarovskiy E.R., Prasolov V.S., Mett V.L., Kiselev L.L. Gene. 1982, 178, 13-26.
71. De Feo D., Conda M.A., Joung H. et al. Analysis of divergent rat genomic clones homologous to the transforming gene of Harrey murine sarcoma virus. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1981, v. 78. p. 3328-3332.
72. Dilman V.M. The law of deviation of homeostasis and diseases of aging. Boston USA. J. Wright Juc. 1982. p.380.
73. Dolberg D. et al. The meeting of RNA tumor viruses NV Cold Spring Harbor USA, 1983.
74. Donovan D. et al. Lancet. 1990. N 8695. p.968.
75. Duesberg P.H., Bister K. Transforming genes of retroviruses: definition specificity and relation to cellular DNA. In: Modern Trends in Human Leucemia Berlin Springer Verb. 1981. p.383-396.
76. Eva A., Robbins K.S, Andersen P.R., Srinivasan A., Nronick S.R., Reddy E.P. et al. Nature, 1982, 295, 116-119.
77. Favera D.R., Wong-Staal F., Gallo R.C. Nature. 1982, 299, 61-63.
78. Fishman W., Singer R. Ectopic isoenzymes – expression of embryonic genes in neoplasma. ~ In: Cancer (a comprehensive treatise). N.Y. Plenum Press. 1975, v. 3, p.57-60.
79. Folkman J. Cancer. A comprehensive treatise. Ed. F.F. Becker. New Yorks Plenum Press. 1977. p.355.
80. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? J. Natl. Cancer Inst. 1990, v. 82, p.4-6.
81. Foulds L. Neoplastic development. New York. Academic Press. 1976.
82. 82.Freedman S.O. Antigen Tumors. In: Scientific Foundations of oncology. London, 1976, p. 506-507.

83. Gaswen P., Goette M., Shauk P.R., Fauste N. Expression of c-Ki-ras, c-Ha-ras and c-myc in specific cell types during hepatocarcinogenesis. *Mol. Cell. boil.* 1985. v.5, p.780-786.
84. Goldfarb M., Shimizu R., Puvucho M., Wigler M. Isolation and preliminary characterization of human transforming gene from T-24 bladder carcinoma cells. *Nature.* 1982, 296, 5856, 404-409.
85. Goldstein S. Aging in vit. Growth of cultured cells from Galapagos tortoise // *Eperim cell. Res.* 1974. v. 83, p.297-303.
86. Graft T., Beng H. *Biochim. Biophys. Acta.* 1978, 576, 269-299.
87. Halpern C.C., Hayward W.S. Hanafusa H.J. *Virology*, 1979, 29, 91-101.
88. Hayward W.S., Neel B.G., Fang J. et al. Avian lymphoid leucosis is correlated with the appearance of discrete new RNAs containing viral and cellular genetic information. In: *Modern Trends in Human Leucemia IY.* Berlin, Stringer. Verl. 1981. p. 439-443.
89. Hayward W.S., Neel B.G., Astrin S.M. Activation of cellular one gene by promoter insertion in ALV- induced lymphoid leucosis. *Nature.* 1981. v. 230, p. 475-480.
90. Heisterkamp N., Groffein J., Stephenson J.R., Spurr N.K., Goldfellow R.N., Solovon E., Carritt B., Bodmer W.F. *Nature*, 1982, 299, 747-749.
91. Housey G.M., Rirschmeier P., Garte S.R. et al. Expression of long terminal repeat (LTR) sequences in carcinogen induced murine skin carcinomas. *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 1985, v. 127. p.391-398.
92. Huebner R., Todaro G.J. Oncogenes of RNA tumor viruses as determinants of cancer. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1969.
93. Ilmensek K., Mintz B. Pluripotency and normal differentiation of single teratocarcinoma cells cloned by injection into blastocytes. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1976, 73, N2, p.549-553.
94. Jaenisch R. Retroviruses and embryogenesis: microinjection of Molony leukemia virus into inidgestation mouse embryos. *Cell.* 1980, 19, N1, p.181-188.
95. Jones P.F., Rideout W.M., Shen J. et al. Methylation mutation and cancer *Bio-Essays.* 1992, v. 14, N1, p 33-36.
96. Karess R.E., Hayward W.S., Hanafusa H. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 1979, 76, 3154-3158.
97. Keshet E. et al. The meeting of RNA tumor viruses N.V. Cold Spring Harbor USA, 1983.
98. Klein A., Ksselman A.G., Grosveld G., Bertram C.R., Hageveiyer A. et al. *Nature.* 1982, 300, 705-707.
99. Klein E. Differential immunologic reaction in normal skin and epidermal neoplasm. *Fed. Proc.* 1967, v. 26, N2, p.430.
100. Levinson B., Khoury G., Vande Woodc G., Grus R. *Nature.* 1982, 295, 568-572.
101. Lindegren C.J. *Heredity.* 1938, 29, 409.
102. Mc Bride O.W., Swan D.C., Santos E., Barkacid M., Tronick, Aaronson S.A. *Nature.* 1982, 295, 568-572.

103. Mc Cormick J.J., Silinskas K.Ch., Maher V.M. Transformation of diploid human fibroblasts by chemical carcinogens. In: *Fundamental Mechanisms and Environmental Effects. The Jerusalem Symposia an Quant. Chem. a. Biochem.* 1982. v. 13, p. 491-498.
104. Meloy M.S., Toole J.J., Cunningham J.W., Chang E.H., Lowly D.R., Weinberg R.A. *Nature*, 1953, 302, 79-81.
105. Miller A.B. *Вопросы онкологии*. 1988, т. 34, С.2.
106. Mora P.T., Chandrasckaran K., Mc Facland V.W. An ambryo protein by SV-40 virus transportation of mouse cells. *Nature*. 1980, v. 288, p. 722-724.
107. Mintz B., Ilmensec K. Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinom cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1975. v 72. p.3385-3389.
108. Old L.J. Cancer immunology: The search for specificity. G.H.A. Glowes memorial lecture. *Cancer Res.* 1981, v. 41, p. 361-375.
109. Oskarson M., Mc Clements W.L., Blaiz D.G., Maisel I.V., Vande Woude G.F. *Science*. 1980. 207, 1227-1284.
110. Pimentel E. *Oncogenes and Human Cancer. Cancer Genet. Cytogenet.* 1985, 14, 347-368.
111. Pierce J.B. The benign cells of malignant tumor. *Developmental Aspects of Carcinogenesis and Immunity*. New York. 1974. p.322.
112. Ponder B.A. J. *Cancer genetics. Nature*. 2001, 411, p.336-341.
113. Potterr V.R. Biocatalysts in cancer tissue; enzimevirus theory regarding carcinogenesis. *Canc. Res.* 1943, 3, 358-361.
114. Prehn R.T. Do tumors grow because of immune response of the host? *Transplant. Rev.* 1976, v. 28, p.34-43.
115. Ramsden M., Cole J., Smith J., Balmain A. Differential methilation of the Haras gene in normal mouse cells and during skin tumor Progression *EMBO. J.* 1985, v. 4, p. 1449-154.
116. Rapp O.R., Todaro G.I. Generation of oncogenic mouse type c viruses: in vitro selection of carcinoma inducing variants. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1980, 77, N1, p.624-628.
117. Reddy E.P., Reynolds R.R., Santos E., Barbacid M. *Nature*. 1982, 300, p.143-149.
118. Retting B., Horton M. *Nebr. Med. J.* 1996, v. 81, N3, P.63-69.
119. Robbins P.D., Horowitz T.M., Mulligan R.C. et al. Negative regulation of human c-fos expression by retinoblastoma gene product / Correction // *Ibid*. 1991, v.351, p.419.
120. Roussel M., Sanle S., Lagron C., Rommens C., Beng H., Graft T., Stebrelin D. *Nature*, 1979, 281, p. 452-455.
121. Rouzengurt E., Sinnet-Smith J., Taylor-Papadimitrou J. Production of PDGE-like growth factor by brest cancer cell lines. *Int. J. Cancer*. 1985, v.36, p.247-252.
122. Scolnick T.M., Goldberg P.V., Sigler R.A. Biochemical and genetic analysis of mammalian RNA-containing sarcoma viruses. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 1975, v.39, p.885-893.
123. Shmidt I.J. Ein Glucksspiel mit mehr Verlierinnen *Rauv und Zeit* 1996, v.15. N84, p.46-59.
124. Schwab M., Alitato K., Varmus H.E., Bishop J.M. *Nature*. 1983, 303, p.497-501.

125. Seifert P.A., Swarts S.V., Bowen-Pope D.F. Developmentally regulated production of platelet-derived growth factor-like molecular. *Nature*. 1984, v.311, p.669-671.
126. Seiki M., Hattori S., Voshida M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1982, 79, p.6899-6902.
127. Seiki M., Hattori S., Hirayama V., Voshida M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1983, 80, p.3618-3622.
128. Shapiro F. Fetal type of isozymes in cancer. *Proc 11 Int. Cancer Congr., Florence*, 1974, v.5, p.318-323.
129. Sheiness D., Bister K., Moscovici C. et al. Avian retroviruses that cause carcinoma and leukemia: Identification of nucleotide sequences associated with pathogenicity. *J. Virology*. 1980. v.33. p.962-968.
130. Sheiness D., Bishop J.M. DNA and RNA from uninfected vertebrate cells contain nucleotide sequences related to the putative transforming gene of avian myelocytomatosis. *J. Virology*, 1979, v.31, p.514-521.
131. Shilo B.Z., Shin Ch.H. et al. Progress in cloning the transforming gene from chemical-transformed mouse-cells. In: *Carcinogenesis: Fundamental Mechanisms and Environmental effects* Eds: B. Pullman et al. The Jerusalem Symposia on Quant. Chem.a.Biochem. 1980. v.13. p.517-526.
132. Shibuya M., Hanafusa M. Balduzzi P.C.J. *Virology*. 1982, 42, p.149-152.
133. Spector D.H., Varmus H.E., Bishop J.M. Nucleotide sequences related to the transforming genes avian sarcoma virus are present in DNA of uninfected vertebrates. *Proc. Nat. Ac. Sci. USA*. 1978, v.75, p.4102-4106.
134. Stanly W. *Phytopat.* 1936, 26, 305.
135. Stehelin D., Varmus H.E., Bishop J.H. et al. DNA related to the transforming gene of avian sarcoma virus is present in normal avian DNA. *Nature*. 1976, v.260, p.170-173.
136. Stephenson J.R. et al. *Molecular biology of RNA tumor viruses*. N.Y.Acad. Press. 1980.
137. Sukumar S., Notario V., Martin-Zanca D., Barbacid D. Induction of mammary carcinomas in rats by single point mutations. *Ibid*. 1983, v.306, p.658-661.
138. Swanstrom R., Parker R.C., Varmus H.E., Dishop J.M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1983, 80, p. 2519-25-23.
139. Tabin C.J., Bradly S.M., Bergmann C.J., Weinberg R.A., Papageorge A.G., Scolnick E.M., Dhar R., Lowy D.R., Chang E.N. *Nature*. 1982, 300, p.143-149.
140. Takeya T., Feldman R.A., Hanafusa H. *J. Virology*. 1982, 44, p.1-11.
141. Takeya T., Hanafusa H. *J. Virology*. 1982, 44, p.12-18.
142. Taparowsky E., Suard V., Fasano O., Shimizu K., Goldfarb M., Wigler M. *Nature*. 1982, 300, p.762-765.
143. Tatosyan A.J. 1985 – по Эренпрайсу Я.Г. Вопросы онкологии. 1987, №8, 3-13.
144. Thiel H.J., Matthews T.J., Weihhold K.E. et al. Identification of a 20,000-dalton Protein in SSV-transformed non-producer cells. *Virology*, 1981, C.115, p.401-405.

145. Thomas Tursz Gene therapy of cancer: Reality and perspective *Annals of oncology*. 1988, v.9, Supplement 4., p. 1.
146. Tsuda H., Hirohashi S., Shiaiosato J. et al. Correlation between long-term survival in breast cancer patients and amplification on two putative oncogene-coamplification units: hst-1/int-2 and c-erb B-2/ear-1. *Ibid.* 1989, v.49, p.3104-3108.
147. Van Beveren C., Galeshaw J.A., Jonas V., Berus A.J.M., Doolittle R.F., Donoghue D.R., Varma J.M. *Nature*. 1981, 289, p.258-282.
148. Weinberg R.A. Tumor suppressor genes. *Science*. 1991, v.254, p.1138-1145.
149. Yuasa Y., Srivastava S.K., Dunn C.Y., Phim J.S., Reddy E.P., Aaronson S.A. *Nature*. 1983, 303, p.775-779.
150. Yoshida M., Miyoshi L., Hinuma V. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1982, 79, p.2031-2035.
151. Zabarovsky E.R., Chumakov J.M., Kiselev L.L. *Gene*. 1983, 23, p.379-384.

Сергей Александрович Берзин

ВЗГЛЯД НА ПРИРОДУ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Актровая речь