

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ОБЗОРЫ

С.А. Берзин

ВЗГЛЯД НА ПРИРОДУ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Уральская государственная медицинская академия
Уральский научный центр РАМН и Правительства Свердловской области

Настоящая работа является попыткой на основании сопоставления уже установленных закономерностей канцерогенеза логически разобраться в том, что собою представляют злокачественные опухоли – только ли болезнь, нередко труднолечимую и часто ведущую к смерти, или что-то ещё, что могло бы объяснить её существенные особенности по сравнению с другими болезнями человека.

Как известно, механизм канцерогенеза заложен в геноме каждой клетки организма. Субстратом его являются протоонкогены, в норме супрессируемые генами контроля стабильности генома. Запуск этого механизма является результатом мутаций в обеих группах генов и экспрессии образовавшегося из протоонкогена онкогена.

Клетки возникшего опухолевого очага приобретают способность самостимулировать их клонирование, образование в их массиве кровеносных сосудов хозяина, активно распространяться через кровяное и лимфатическое русла с образованием дочерних очагов – метастазов, обходить и даже подавлять и выключать иммунную систему их носителя.

Толчком к началу работы механизма канцерогенеза, т.е. к точковым мутациям протоонкогенов или генов-супрессоров 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 (Погосянц Е., 1985; Сергеев П.В., 1994; 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. Более того, нитрозосоединения синтезируются и в самом организме (Ильницкий А.И., 1978; Боговский 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.

С онкогенными вирусами человек тоже живёт в постоянном контакте. Значительная их часть заселяет организм как и бактериальная флора сразу после рождения, и со многими из них он спокойно сожительствует. Другие могут вызывать инфекционные заболевания (Зильбер Л.А., 1975).

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 являются точковыми, но 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. Приобретение ею опухолевого фенотипа – это результат взаимодействий онкогенов как минимум трёх разновидностей: генов иммортализации, трансформации и промоции (Эренпрайс Я.Г., 1987; Cheap 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 определёнными клетками в организме опухолевой трансформации видна из частоты её результата – опухолевых заболеваний – патологии, отмечаемой на протяжении всего периода существования человеческой популяции. Распространённость опухолей составляет 1,5-2,0 тысячи заболеваний на 100 тысяч населения или 1,5-2,0‰. Это

показатели учитываемой онкологическими учреждениями распространённости опухолевых заболеваний. Действительная их частота, значительно больше. Одним из подтверждений этого являются целенаправленные поиски опухолей на аутопсиях умерших от неопухоловой патологии или травм. Так, поиски только рака молочной железы в этих случаях выявили его наличие у 25,3% умерших, причём у 8,4% рак был инвазивным (Andersen J., 1985). Другим подтверждением является опыт маммографического скрининга в западноевропейских странах и США. Наблюдения за выявленными скрытопротекавшими опухолевыми процессами молочных желёз привели к заключению, что 20-40% из них при жизни не становятся клинически проявляемым заболеванием (Dopovan D., 1990; Miller A.B., 1988; Retting B., 1996). По мнению Матвеева Б.М. с соавт (1999), кроме молочной железы, щитовидная железа, лимфатическая система – неполный перечень мест, где зарождение опухоли далеко не всегда приводит к болезни. В предстательной железе у 30% мужчин выявляются микроочаги рака, и только у 10% из них процесс станет болезнью, и лишь у 10% заболевших может стать причиной смерти.

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 определённый период времени в различных органах у каждого индивидуума. Что это состояние является в биологическом плане объективно необходимым.

И именно необходимым объективно, 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 развивающихся 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), а также экспрессия некоторых генов (Gaswen P., 1985). 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 возникновения опухолевых клеток в организме позволяют склониться к мнению об осуществлении ими функции более важной, чем генеративная.

Интересные взаимоотношения опухолевой и зародышевых клеток были выявлены в эксперименте Беатрисы Минц (Mintz B., 1975; Illmense K., 1976). Эксперимент заключался во встраивании клетки тератокарциномы мышцы одной генетической линии в бластоцисту здоровой мышцы другой линии. В результате из бластоцисты развилась, во-первых, здоровая особь, во-вторых, она и её потомство унаследовали признаки мышечной 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 клонированию 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 опухоль путём постоянного деления клеток тиражирует наследственную информацию её носителя. 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. 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, эндовирусов, 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; Favera D.K., 1982). В опухоли репродуцируется и экзогенный вирус, а при некоторых условиях наблюдается продукция вирусных частиц из эндовирусов (Кунайн Р.А., 1981; Парнес В.А., 1986; Keshet E., 1983). Причём по структуре они бывают совершенно аналогичны вирусам онкогенным (Забаровский Е.Р., 1985). Кроме того, опухоль представляет собой отличную среду для размножения и других инфицирующих организм экзогенных вирусов. Это изначально создаёт условия для захвата неонкогенными вирусами реплицирующихся онкогенов (Мазуренко Н.П., 1982; Rapp O.R., 1980).

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»? Он 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 Рауса (v-src +большой концевой повтор) вводили куриным эмбрионам и новорожденным цыплятам. У последних развивались саркомы. Введение материала в эмбрионы к развитию опухолей не приводило, т.е. результат получался как в эксперименте Mintz В. (1975), только теперь уже не на клеточном, а на генном уровне. Онкоген, как и клетка, помещённый в специфическую среду, т.е. в 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 человека, но и 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). И 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».

Императивность канцерогенеза, наличие в опухолевых клетках механизма тиражирования онкогенов и их транспорта в клетки других особей с не всегда обязательным развитием у них опухолевой болезни, приводящей к гибели, позволяют усмотреть в канцерогенезе биологическую целесообразность, особенно в тех его этапах, которые предшествуют опухолевой болезни. Складывается убежденность, 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 к другой наследственного вещества.

Вообще факт перенесения генетической информации с помощью вирусов от одних животных к 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 менялись некоторые фенотипические признаки, в частности, менялась окраска шерсти. Следовательно, вирусы при перевивках захватывали, а в последующем передавали генный материал, относящийся к окраске шерсти. Но захватываемые из клеток гены – это всегда онкогены, либо являющиеся таковыми изначально, если захват происходит из опухолевых клеток, либо ставшие ими в геноме вируса, если захват произошёл из клеток неопухолевых.

Какая же функция осуществляется онкогенно-вирусной передачей наследственной информации от одного живого организма к другому? По важности она должна не только не уступать, но даже превосхо-

дить генеративную, ибо реализация её на практике оказывается более обязательной. Уход от неё невозможен.

Ответ может подсказать только логика. Такой функцией может быть только адаптивная. Именно она по важности равна или превосходит генеративную. Без неё невозможно выживание любого организма в постоянно меняющихся условиях среды.

Приобретаемая каждым индивидом на протяжении жизни адаптивная информация может быть передана представителям вида вертикально. Но такой путь её передачи консервативен, длителен. Возможность его осуществления у высших представителей животного мира, в том числе человека, ещё и ограничена собственно репродуктивным периодом. А накопление адаптивной информации происходит и в пострепродуктивном возрасте. Приобретаемая в этом периоде она может быть наиболее ценной. Кроме того, среда меняется стремительно. Потеря или снижение возможности адаптации живого организма к меняющимся условиям среды – причина и суть различных видов болезней: системных или локальных (органных). Самостоятельный поиск каждым индивидом 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 живым организмам необходим оперативный путь передачи адаптивной информации от одной особи к другой. Им, вероятно, и является онкогенно-вирусный горизонтальный путь. Необходимость реализации его и объясняется обнаружением 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 к другой вертикально, 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 органического происхождения онкогена адаптивная информация может быть тоже тканеспецифической или органо-специфической.

В настоящее время уже установлена возможность передачи информации по управлению функциями отдельных органов от одного человека к другому с помощью белковых субстанций. 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 Мартис в Парижском исследовательском центре им Шарля де Голля тоже выделил белок CBWM, передача которого от одной женщины к другой оказывала влияние на менструальную функцию, синхронизируя её в женских коллективах.

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 клеткам разрушением, адаптивной информации к этим факторам. Эта информация откладывается в геноме, в частности, в онкогенах, которые, реплицируясь в опухолевых клетках, её тиражируют. А вирусы, имеющиеся в организме всегда, а в опухолевой ткани в особенности, эту информацию с онкогенами переносят из опухолевых клеток донора в места назначения - в клетки соответствующих органов реципиента.

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 информацию, и в дальнейшем сами станут её донорами.

Как же в дальнейшем складывается судьба носителя опухолевого очага? В большинстве случаев опухолевые микроочаги заболеванием, ведущим к смерти, не становятся. По выполнении 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 (Эмануэль Н.М., Евсеев Л.С., 1970).

Возможность столь длительного существования опухолевого очага в организме его носителя без развития заболевания указывает на то, что донорами и реципиентами онкогенов длительно живущие представители животного мира могут многие годы быть одновременно. При этом в один период жизни они являются преимущественно реципиентами, в другой - преимущественно донорами.

Способность становиться заболеванием опухолевые очаги приобретают при 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, а с другой стороны, приводят к возникновению новых очагов, которые вместе с имевшимися 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. 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, определёнными для каждого конкретного индивидуума. Они могут быть иногда ничтожно малы, с рождения представляя собой своеобразный генетический брак. Но могут и активно сокращаться индивидуумом в результате травм, отравлений, суицида, стрессов, алкоголизма, наркомании и других причин. К ним относятся и массивные воздействия канцерогенов, которые, воздействуя на камбиальные, стволовые клетки различных тканей и органов, а также на центральную нервную систему, несомненно вызывают их преждевременное старение.

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

Но кроме распространения генетической информации, опухолевый процесс на этапе выработки жизненного ресурса организма является тяжёлым заболеванием. Судя по многовариантности его течения, спонтанного и после различных видов лечения, складывается впечатление, что Природа испытывает им остаточные возможности индивидуума. В части случаев эти 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 (Cole W., 1961).

Специальное противоопухолевое лечение приводит к стойким или нестойким положительным результатам у каждого конкретного индивидуума тоже в зависимости от степени выработки им жизненного ресурса. При его достаточной или частичной сохранности бывший до лечения дезорганизованным иммунный статус нормализуется или приближается к норме, и в зависимости от этого достигаются выздоровление или ремиссия. При полной выработке ресурса состояние дезорганизованности иммунных функций сменяется полным их исключением. 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. Она является механизмом прекращения его жизни.

Таким образом, тотальные потенции организма человека к канцерогенезу и высокая частота его реализации, которая не всегда приводит к развитию опухолевого заболевания, позволяют усмотреть в нём биологическую целесообразность. То, что результатом канцерогенеза является появление и клонирование молодых, не дифференцирующихся клеток, указывает на особую важность возлагаемой на них функции. Тиражируемость в них онкогена и обязательность присутствия экзо- и эндогенных вирусов позволяет усмотреть в опухоли инструмент вынесения из организма её носителя наследственной информации для последующей её передачи другому. Так, горизонтальным путём оперативно может (и должна) распространяться в человеческой популяции и среди других долгоживущих высших позвоночных адаптивная информация, позволяющая быстро приспосабливаться к постоянно меняющимся условиям среды. Эту функцию микроопухолевые очаги осуществляют в молодом, развивающемся организме. В организме, выработавшем жизненный ресурс, они прогрессируют в заболевание. И результаты его лечения зависят от степени выработанности этого ресурса.

ЛИТЕРАТУРА

- Абелев Г.М. Эмбриональные антигены в опухолях. Анализ в системе альфа-фетопротеина. В кн.: Опухолевый рост как проблема биологического развития. – М., 1980.
- Агеенко А.И. Механизмы вирусного онкогенеза. – М.: Медицина, 1978.
- Агеенко А.И., Ерхов В.С. Онкогены и канцерогенез. // Вопросы онкологии. – 1982. - № 10. – С.114-121.
- Боговский П.А. Актуальные вопросы изучения канцерогенных N-нитрозосоединений. // Экспериментальная и клиническая онкология ИЭКМ МЗ ЭССР. – Таллин-Валгус, 1978. - Вып 3. – С.73-80.
- 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. – С.97-134.
- Боговский П.А., Роома М.Я. Нитрозирующие предшественники канцерогенных N-нитрозосоединений в окружающей среде и организме человека // Вопросы онкологии. – 1987. - № 5. С.3-10.
- 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. - С.1027-1038.
- Виленич М.М. Закономерность молекулярно-генетического действия химических канцерогенов. – М.: Наука, 1977.
- Долл Р., Пито Р. Причины рака. – Киев: Наукова Думка, 1984. – С.254.
- Забаровский Е.Р., Чумаков И.М., Прасолов В.С., Киселёв Л.Л. // Докл. АН СССР. – 1984. - № 277. – С.504-508.
- Забаровский Е.Р. Онкогены ретровирусов и их клеточные протоонкогены // Молекулярная биология. 1985. – Т. 19, № 1. – С.9-38.
- Заридзе Д.Г. Эпидемиология и профилактика рака // Вестник Российской академии мед. наук. – 2001. - № 9. – С.6-14.
- Зильбер Л.А. Вирусная теория происхождения злокачественных опухолей. – М., 1946.
- Зильбер Л.А., Ирлин И.С., Киселёв Ф.А. Эволюция вирусогенетической теории возникновения опухолей. – М.: Наука, 1975.
- Ильинский А.И., Мищенко В.С., Шабал Л.М. О природных источниках канцерогенных углеводов // Гигиена и санитария. – 1978. - № 8. – С.39-43.
- Кунайн Р.А., Муровена М.Р., Ильинская Т.П. Эндогенные вирусы. – Рига, 2001.
- Мазуренко Н.П. Что дала онкологии вирусная теория происхождения опухолей // Вопросы онкологии. – 1982. - № 5. – С.7-12.
- Матвеев Б.М., Бухаркин В.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. – М., 1999. – С.3, 4, 35, 44, 47.
- Парнес В.А. Онковирусы. – М.: Наука, 1986.
- Погосянц Е.Е. Цитогенетика злокачественных новообразований // Вопросы онкологии. – 1985. - № 8. – С.92-100.
- Рубенчик Б.Л. Образование канцерогенов из соединений азота. – Киев: Наукова Думка, 1990. 220с.
- Сейц И.Ф., Князев П.Г., Фёдоров С.Н. Онкогены, происхождение, распространение, структура и функции в канцерогенезе // Вопросы онкологии. – 1982. - № 10. – С.95-114.
- Сейц И.Ф. Ещё один шаг к раскрытию тайны рака (тромбоцитарный фактор роста «РФТ» в контексте концепции онкогенов) // Вопросы онкологии. – 1984. - № 5. – С.106-117.
- Сергеев П.В., Карева Е.Н. Молекулярные механизмы эстроид-зависимости опухолевого роста // Вопросы онкологии. – 1994. – Т. 40, № 4-5-6. – С.145-149.

- 25 Орнпрайс Я.Г. Активация онкогенов как механизм химического канцерогенеза // Вопросы онкологии. – 1987. – № 8. – С.3-13.
- 26 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.
- 27 Balmain A. Transforming ras oncogenes and multi-stage carcinogenesis // Brit. J. Cancer. – 1985. – vol. 51. – P. 1-7.
- 28 Baldwin K.W. Antigens in neoplastic tissue. // Nat. Cancer Inst. Monograph. – 1972. – v. 35. – P.135-142.
- 29 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. – v. 75. – P.1057-1065.
- 30 Coggin J.H., Ambrose K.R., Anderson N.J. Fetal antigen capable of inducing transplantation immunity against SV40 hamster Tumor cells // J. Immunol. – 1970. – v. 105. – P.524-530.
- 31 Cole W.H. Dissemination of cancer. – New York, 1961.
- 32 Collins S., Groudine M. // Nature. – 1982. – v. 289. – P.61-63.
- 33 Cooper G.M., Lane M.-A. Cellular transforming genes and oncogenesis // Biochim. Biophys. Acta: Rev. Cancer. – 1984. – v. 738. – P.9-20.
- 34 De Feo D., Conda M.A., Joung H. et al. Analysis of divergent rat genomic clones homologous to the transforming gene of Harvey murine sarcoma virus // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1981. – v. 78. – P.3328-3332.
- 35 Dilman V.M. The law of deviation of homeostasis and diseases of aging Boston, USA // J. Wright Juc. – 1982. – P.380.
- 36 Dolberg D. et al. The meeting of RNA tumor viruses NV // Cold Spring Harbor, USA, 1983.
- 37 Favera D.R., Wong-Staal F., Gallo R.C. // Nature. – 1982. – v. 299. – P.61-63.
- 38 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.
- 39 Freedman S.O. Antigen Tumors. In: Scientific Foundations of oncology. – London, 1976. – P.506-507.
- 40 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. Biol. – 1985. – v. 5. – P.780-786.
- 41 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.
- 42 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 1Y. – Berlin, Stringer. Verl., 1981. – P.439-443.
- 43 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.
- 44 Ilmensec K., Mintz B. Polipotency and normal differentiation of single teratocarcinoma cells cloned by injection into blastocytes. // Proc.Nat. Acad. Sci. USA. – 1976. v. 73, N2. – P.549-553.
- 45 Jaenisch R. Retroviruses and embryogenesis: microinjection of Molony leukemia virus into inidgestation mouse embryos // Cell. – 1980. – v. 19, N1. – P.181-188.
- 46 Keshet E. et al. The meeting of RNA tumor viruses NV // Cold Spring Harbor, USA, 1983.
- 47 Meloy M.S., Toole J.J., Cunningham J.W., Chang E.H., Lowly D.R., Weinberg R.A. // Nature. – 1953. v.302. – P.79-81.
- 48 Miller A.B. // Вопросы онкологии. – 1988. – Т 34. – С.2.
- 49 Mora P.T., Chandrasekaran K., McFauland V.W. An embryo protein by SV-40 virus transportation of mouse cells // Nature. – 1980. – v. 288. – P.722-724.
- 50 Mintz B., Ilmensec K. Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1975. – v. 72. – P.3385-3389.
- 51 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. – v. 77, N1. – P.624-628.
- 52 Rettig B., Horton M. // Nebr. Med. J. – 1996. – v. 81, N3. – P.63-69.
- 53 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.
- 54 Schwab M., Alitalo K., Varmus H.E., Bishop J.M. // Nature. – 1983. – v. 303. – P.497-501.
- 55 Shapiro F. Fetal type of isozymes in cancer //Proc 11 Int. Cancer Congr., Florence. – 1974. – v. 5. – P.318-323.
- 56 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.
- 57 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. – v. 115. – P.401.