

Профессор Кривчик А.А., профессор Висмонт Ф.И.

## ПАТОГЕНЕЗ ОПУХОЛЕЙ. ПРИНЦИПЫ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

### МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОПУХОЛЕВОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ КЛЕТКИ

Современная концепция канцерогенеза получила название **концепции онкогена**. основополагающие положения ее были сформулированы еще в 1981-1985 гг. Этому предшествовали сложные поиски ведущего патогенетического звена в механизме опухолевой трансформации клетки. Все исследователи второй половины 20-го столетия считали, что данный процесс осуществляется на молекулярно-генетическом уровне, но суть его трактовали по-разному.

#### Мутационная концепция канцерогенеза

Нормальная клетка превращается в опухолевую в результате *структурных изменений в генетическом материале, т.е. мутаций*. В этом заключается суть мутационной концепции. Различают три ее варианта. *Первый вариант* концепции (Т. Вовери, 1914) касается хромосомных aberrаций и геномных мутаций, затрагивающих значительную часть генома. *Второй вариант* (Н.Н. Петров, К.Н. Вайер, 1924) учитывает еще и точечные или генные мутации. *Третий вариант* касается возможности участия в канцерогенезе мутации регуляторных генов.

О возможной **роли мутационных механизмов в канцерогенезе** свидетельствуют следующие факты:

1. Мутагенность подавляющей части (90 %) известных канцерогенов и канцерогенность большинства (у 85-87 % исследованных образцов) мутагенов.

2. Обнаружение в клетках ряда опухолей человека и животных так называемых маркерных хромосом (например, филадельфийской хромосомы при миелоцитарном лейкозе человека).

3. Резкое увеличение заболеваемости лейкозом и опухолевой болезнью людей с различного рода генетическими дефектами (при болезни Дауна, синдромах Клайнфельтера, Шерешевского-Тернера и др.).

#### Эпигеномная концепция канцерогенеза

Согласно этой концепции (Ю.М. Оленов, А.Ю. Брновицкий, В.С. Шапот), *в основе превращения нормальной клетки в злокачественную лежат стойкие нарушения регуляции генной активности*, а не изменения структуры генетического материала. Под влиянием химических и физических канцерогенов, а также онкогенных вирусов происходит сдвиг в строго

специфичной для каждой ткани регуляции генной активности: дерепрессируются группы генов, которые в данной ткани должны быть зарепрессированы и (или) блокируются активные гены. В результате клетка в значительной мере утрачивает присущую ей специфику, становится нечувствительной или малочувствительной к регуляторным влияниям целостного организма, неуправляемой.

С точки зрения эпигеномной концепции канцерогенеза можно объяснить ряд особенностей неоплазмы: изоферментное упрощение, антигенную реверсию, выработку некоторыми опухолями гормонов, не присущих клеткам гомологичной ткани и др.

### **Вирусогенетическая концепция канцерогенеза**

Данную концепцию предложил Л.А. Зильбер (1948). Она заключается в следующем. *Опухолевая трансформация клетки происходит в результате привнесения в ее генетический материал новой генетической информации онкогенными вирусами.* Главным свойством последних является их способность разрывать цепочку ДНК и объединяться с ее обрывками, т.е. с клеточным геномом. Проникнув в клетку, вирус, освободившись от белковой оболочки, под влиянием содержащихся в нем ферментов встраивает свою ДНК в генетический аппарат клетки. Привнесенная вирусом новая генетическая информация, меняя характер роста и «поведение» клетки, превращает ее в злокачественную. Г. Темин (1963) открыл явление *обратной транскрипции: стисывание генетической информации возможно не только в одном направлении (ДНК-РНК-белок), но и в обратном (от РНК к ДНК).* Обнаружение в РНК-содержащих вирусах фермента ревертазы, или обратной транскриптазы, обеспечивающего процесс обратной транскрипции, позволило понять механизм действия и РНК-вирусов. Они синтезируют ДНК-овую копию своей РНК, которая и встраивается затем в геном клетки. В процессе обратной транскрипции на концах ДНК-вой копии формируются одинаковые последовательности – большие терминальные повторы (LTR), играющие роль в трансформации нормальной клетки в опухолевую.

### **Современная концепция онкогена**

Альтернативные точки зрения относительно природы неопластической трансформации в 70-е годы значительно сблизились, поскольку появились неопровержимые факты участия в канцерогенезе и мутационных, и эпигеномных, и вирусно-генетических механизмов, последовательно включающихся в процесс опухолевой трансформации. Стало аксиомой представление о многоэтапности процесса канцерогенеза, решающей предпосылкой которого является нерегулируемая экспрессия трансформирующего гена – онкогена, предсуществующего в геноме.

Впервые онкогены были обнаружены с помощью трансфекции («переноса генов») в вирусах, вызывающих опухоли у животных. Затем с помощью дан-

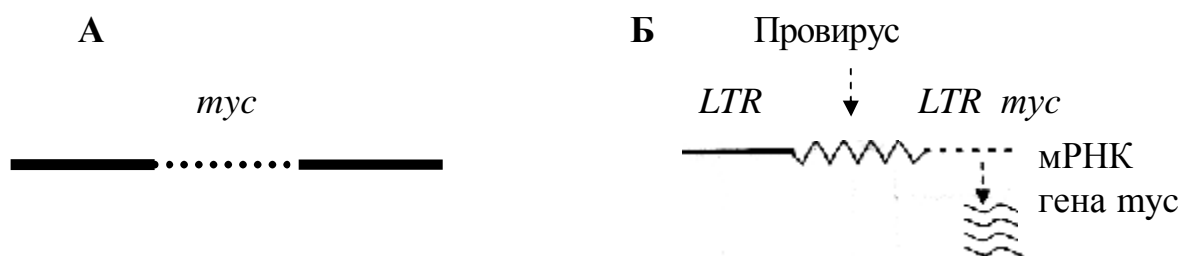
ного метода было установлено, что в организме животных и человека содержатся **потенциальные онкогены – протоонкогены**, экспрессия которых и обуславливает трансформацию нормальной клетки в опухолевую.

Согласно современной концепции онкогена *мишенью для изменений, обуславливающих начало опухолевого роста, являются протоонкогены, или потенциальные онкогены*, существующие в геноме нормальных клеток и обеспечивающие условия для нормальной жизнедеятельности организма. В эмбриональный период они обеспечивают условия для интенсивного размножения клеток и нормального развития организма. В постэмбриональном периоде функциональная их активность в значительной степени снижается – большая часть их оказывается в репрессированном состоянии, а остальные обеспечивают лишь периодическое обновление клеток.

### Механизмы превращения протоонкогена в онкоген

Превращение протоонкогена в активно действующий онкоген обеспечивается следующими механизмами.

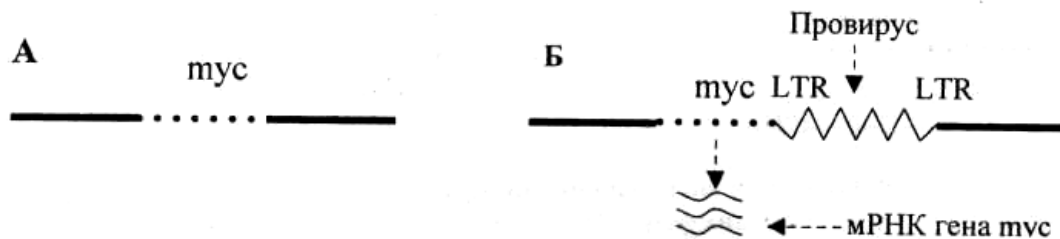
**1. Присоединение к протоонкогену промотора** – участка ДНК, с которым связывается РНК-полимераза, инициирующая транскрипцию гена, в том числе и онкогена, располагающегося непосредственно за ним (рис.1). Такого рода участки (промоторы) содержатся в *больших терминальных повторах (LTR) ДНК-копий РНК-содержащих вирусов*. Роль промотора могут выполнять и *транспозирующие элементы генома* – мобильные генетические элементы, способные перемещаться по геному и встраиваться в различные его участки.



**Рис. 1. Схема процесса активации протоонкогена в результате вставки промотора (по R.K. Marray et al.):**

неактивный в нормальной хромосоме кур ген *тус* (А), оказавшись рядом (Б), вслед за *LTR* провируса лейкоза птиц после его интеграции в геном клетки активизируется

**2. Вставка в геном клетки энхансера** (enhancer – усилитель) – участка ДНК, способного активизировать работу структурного гена, находящегося не только в непосредственной близости от него, но и на расстоянии многих тысяч пар нуклеотидов или даже встроенного в хромосому после него. Свойствами усилителя обладают подвижные гены, *LTR* ДНК-копий. В случае, проиллюстрированном рис. 2, *LTR* провируса не может работать как промотор (см. рис. 1, Б) и выступает в роли энхансера, в результате чего ген *тус* активизируется и транскрибируется.

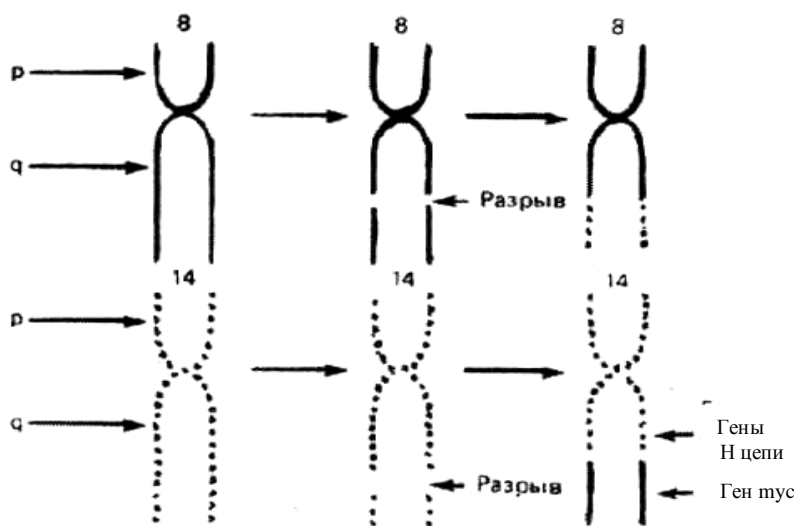


**Рис. 2. Схема процесса активизации протоонкогена в результате вставки энхансера (по R.K. Marray et al., 1988):**

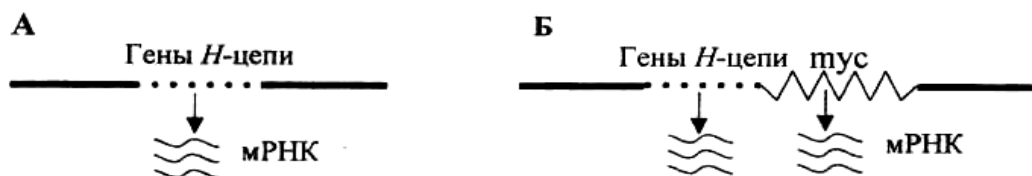
*A* – нормальная хромосома кур, содержащая неактивный ген ,myc; *B* – встраивание вируса лейкоза птиц в хромосому (в форме провируса) за myc-геном; активация и транскрипция гена *myc*.

**3. Хромосомные абберации с явлениями транслокации, роль которых в механизмах опухолевой трансформации клетки можно проиллюстрировать следующим примером.**

При лимфоме Беркитта конец q-плеча хромосомы 8, отделившись от нее, переходит к хромосоме 14: гомологичный фрагмент последней перемещается к хромосоме 8; а неактивный ген *myc* (протоонкоген), находившийся в том ее сегменте, который попадает на хромосому 14, встраивается вслед за активными генами, кодирующими тяжелые цепи молекул иммуноглобулинов, и активизируется (рис. 3, 4). Явления реципрокной транслокации между 9-й и 22-й хромосомами имеют место в 95 % случаев миелоцитарного лейкоза. Хромосома 22 с укороченным в результате такой транслокации одним плечом получила название Филадельфийской.



**Рис. 3. Схема реципрокной транслокации в клетках лимфомы Беркитта (пояснение в тексте)**



**Рис. 4. Схема процесса активизации тус-протоонкогена при транслокации в клетках лимфомы Беркитта (по Р.К. Муггау, 1988):**

*А* – сегмент хромосомы 14 перед транслокацией, содержащий гены, кодирующие синтез иммуноглобулинов; *Б* – первично неактивный ген *тус* после транслокации оказывается под контролем энхансера, локализующегося в области генов, которые кодируют тяжелые цепи иммуноглобулина. В результате ген *тус* активизируется.

**4. Точечные мутации протоонкогена**, к примеру, *C-H-raS*, согласно имеющимся сведениям, отличается от нормального гена (*C-H-raS*) всего одной аминокислотой, но тем не менее обуславливает снижение гуанозинтрифосфатазной активности в клетке, что может вызвать рак мочевого пузыря у человека.

**5. Амплификация (умножение) протоонкогенов**, обладающих в норме небольшой следовой активностью, обуславливает увеличение их общей активности до уровня, достаточного для инициации опухолевой трансформации. Известно, что в икринке шпорцевой лягушки около 5 млн копий гена *тус*. После оплодотворения и дальнейшего деления яйцеклетки число их прогрессирующе уменьшается. В каждой клетке будущего головастика в эмбриональный период развития содержится не более 20-50 копий *тус*-гена, обеспечивающих быстрое деление клеток и рост эмбриона. В клетках же взрослой лягушки выявляются лишь единичные гены *тус*, в то время как в раковых клетках той же лягушки число их вновь достигает 20-50.

**6. Трансдукция неактивных клеточных генов (протоонкогенов) в геном ретровируса и последующее их возвращение в клетку:** считается, что онкоген опухолеродного вируса клеточного происхождения; при инфицировании животных или человека таким вирусом «похищенный» им ген попадает в иной участок генома, что и обеспечивает активизацию некогда «молчавшего» гена.

### **Природа продуктов деятельности онкогенов и механизмы их действия**

Продукты деятельности онкогенов – онкобелки в следовых количествах синтезируются и в нормальных клетках, функционируя в них как регуляторы чувствительности их рецепторов к факторам роста или как синергисты последних. Многие онкобелки гомологичны или родственны ростовым факторам: тромбоцитарному (ТФР), эпидермальному (ЭФР), инсулинподобному и др. Находясь под контролем регуляторных механизмов целостного организма, фактор роста, действуя прерывисто, обеспечивает процессы регенерации. Выйдя из-под контроля, он «работает» перманентно, вызывая безудержную пролиферацию и подготавливая почву для процесса малигнизации (теория «самозатяги-

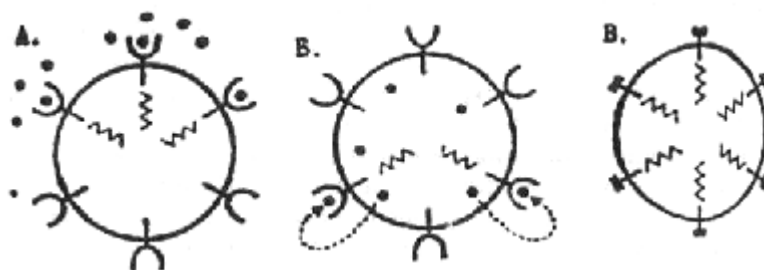
вающейся петли»). Так, добавление ТФР в культуру нормальных клеток, имеющих соответствующие рецепторы, может вызывать обратимые фенотипические изменения, сходные с трансформацией: круглые клетки превращаются в веретенообразные, растут многослоем. Большая часть онкобелков принадлежит к протеинкиназам. Известно, что рецепторы факторов роста на своей внутренней, погруженной в цитоплазму стороне несут каталитическую часть протеин-киназы или гуанилат-циклазы.

Механизмы действия онкогенов и их продуктов – онкобелков можно подразделить на три основные категории (рис. 5).

1. Онкобелки могут *имитировать действие факторов роста*, оказывая влияние на синтезирующие их клетки по аутокринному пути (синдром «самозатягивающейся петли»; (рис. 5, Б).

2. Онкобелки *могут модифицировать рецепторы факторов роста*, имитируя ситуацию, характерную для взаимодействия рецептора с соответствующим фактором роста, без его действия (рис. 5, В).

3. Продукты онкогенов могут *действовать на ключевые внутриклеточные процессы*, участвующие в контроле роста клеток без внешней их стимуляции. Так, продукт гена *src*, являющийся тирозинпротеинкиназой, может воздействовать на митотическую активность клетки и тем самым влиять на фосфорилирование ключевых регулярных белков. Аналогичный эффект возможен при действии продукта гена *ras*, стимулирующего (опосредованно) активность аденилатциклазы.



**Рис. 5. Схема механизмов митогенной стимуляции нормальных и трансформированных клеток:**

в норме (А) - факторы роста (обозначены точками) включают рецепторы (дуги), те посылают в клетку вторичные сигналы (зубчатые линии), периодически побуждающие клетку к делению; при раке (Б) – факторы роста, выделяясь в избытке из клетки, стимулируют ее рецепторы и вызывают безудержное деление – синдром «самозатягивающейся петли»; В - модифицированные в результате мутации протоонкогена рецепторы, посылая вторичные сигналы постоянно, вызывают бесконтрольное деление клетки.

### **Многоэтапность процесса онкогенеза**

В становлении неопластического фенотипа принимает участие не один онкоген, а последовательно включающиеся в данный процесс несколько (по меньшей мере два) онкогена. Этот феномен лежит в основе еще одного явления, характерного для канцерогенеза, – **многоэтапности, многоступенчатости** процесса, причем два этапа решающие. На первом этапе происходит *имморте-*

*дизация популяции клеток*, т.е. процесс, формирующий их способность беспредельно размножаться. В нем принимают участие ядерные онкогены, онкобелки которых поступают в ядро. На втором этапе совершается *процесс, меняющий характер роста клетки, определяющий ее агрессивность*. К этому причастны в основном мембранные онкогены, онкобелки которых накапливаются в мембранах. Предполагается, что непрерывное деление клеток – функция ядра, а агрессивный (инфильтрирующий) их рост – функция мембран.

### **Антионкогены и их роль в онкогенезе**

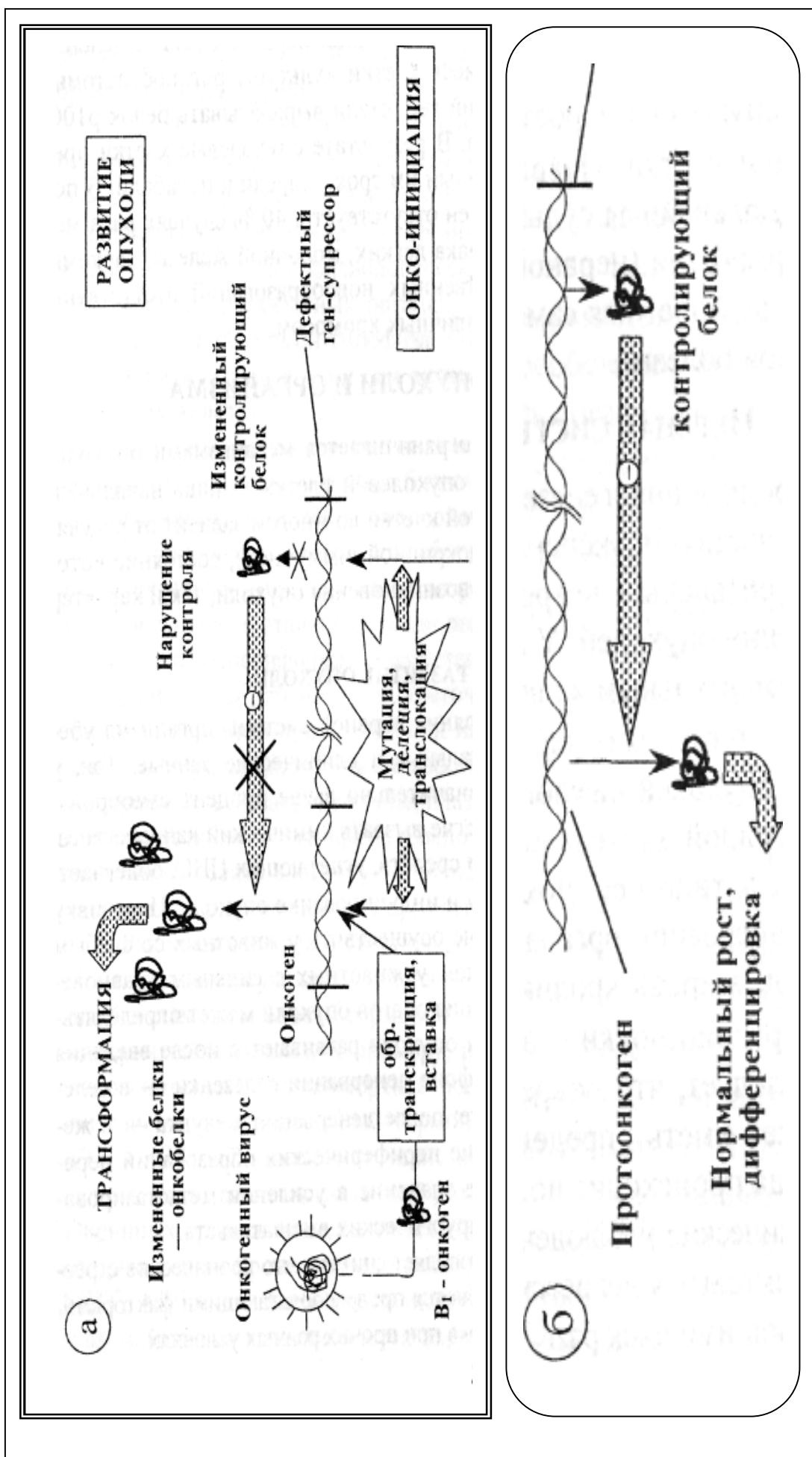
В геноме клетки имеется и второй класс опухолеродных генов – гены-супрессоры (антионкогены). В отличие от онкогенов, они контролируют синтез не стимуляторов роста, а его ингибиторов (подавляют активность онкогена и соответственно – размножение клеток; стимулируют их дифференцировку). Нарушение баланса процессов синтеза стимуляторов и ингибиторов роста и лежит в основе трансформации клетки в опухолевую (рис. 6). Впервые ген-супрессор был обнаружен в 1985 году при исследовании ретинобластомы – злокачественной опухоли сетчатки глаза у детей. Выяснилось, что в клетках опухоли ген, локализующийся в нормальных клетках в длинном плече 13-й хромосомы, отсутствует или в результате мутации утратил функциональную активность. Кодированный этим геном (РБ) белок (р 100) регулирует активность генов (в частности, онкогенов), вызывающих опухолевую трансформацию клеток сетчатки глаза. С помощью методов генной инженерии он был выделен и перенесен в безудержно размножающиеся клетки культуры ретинобластомы. Раковые клетки, получив отсутствующий ген, стали вырабатывать белок р100, который блокировал действие онкогена. В результате опухолевые клетки превратились в нормальные, жили положенный им срок, старели и погибали. В последующем было установлено, что РБ-ген отсутствует в 40 % случаях рака мочевого пузыря, почти во всех случаях рака легких, молочной железы, саркомы костей. При других формах злокачественных новообразований отсутствуют другие гены (возможно, супрессоры) различных хромосом.

### **ВЗАИМООТНОШЕНИЕ ОПУХОЛИ И ОРГАНИЗМА**

Патогенез опухолевого роста не ограничивается механизмами опухолевой трансформации клетки. Появление опухолевой клетки – лишь начальный этап онкогенеза. Дальнейшая судьба такой клетки во многом зависит от регуляторных систем организма (нервной, эндокринной, иммунной), состояние которых во многом определяет как сам факт возникновения опухоли, так и характер течения опухолевой болезни.

### **НЕРВНАЯ СИСТЕМА И РАЗВИТИЕ ОПУХОЛИ**

О важной роли в онкогенезе состояния нервной системы организма убедительно свидетельствуют экспериментальные и клинические данные. Так, у собак с экспериментальным неврозом значительно выше процент самопроиз-



**Рис. 6.** Схематическое изображение взаимодействия онкогенов и генов-супрессоров при трансформации нормальной клетки в опухолевую – а и в нормальной клетке – б  
(по Jan Koolman, Klaus-Heinrich Röhm, 1994)



вольно возникающих опухолей. У них легче вызвать химический канцерогенез. Введение экспериментальным животным средств, угнетающих ЦНС, облегчает, а возбуждающих – затрудняет перевивку и индуцирование опухоли. Перевивку и индуцирование опухолей намного легче осуществить у животных со слабым типом высшей нервной деятельности, чем у животных с сильным уравновешенным подвижным типом ее. Локализация очагов опухоли может определяться нарушением иннервации органа: узлы опухоли развиваются после введения опухолевых клеток в кровь кролика на фоне денервации селезенки – в селезенке; после денервации почки – в почке; после денервации желудка – в желудке. Из этого следует, что повреждение периферических образований нервной системы может иметь определенное значение в усилении метастазирования, которое иногда происходит после хирургических вмешательств.

Анализ клинических наблюдений позволяет считать, что хронические стрессовые ситуации, длительная депрессия являются предрасполагающими факторами, заметно увеличивающими риск развития рака при прочих равных условиях.

Развивающаяся опухоль в свою очередь оказывает влияние на неврологический статус организма: вначале у больного преобладает возбуждение, затем на заключительном этапе болезни нарастает угнетение.

### ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА И РАЗВИТИЕ ОПУХОЛИ

По степени участия эндокринных факторов в онкогенезе различают *дисгормональные* опухоли, в происхождении которых решающую роль играет нарушение гормонального фона организма, и опухоли *неэндокринного* происхождения, в возникновении и развитии которых нарушения гормонального фона организма играют дополнительную, хотя иногда и весьма существенную роль.

Из дисгормональных опухолей человека и животных наиболее часто встречаются опухоли молочной железы, матки, предстательной железы. Ведущая роль в развитии опухоли (в том числе рака) грудной железы, матки принадлежит гиперэстрогенизации организма. В основе канцерогенного действия эстрогенов лежит их физиологическая способность стимулировать процесс пролиферации в указанных органах. Такое же действие оказывает фолликулостимулирующий гормон гипофиза. Он не только стимулирует процесс продуцирования эстрогенов, но и сам активизирует процессы пролиферации в матке и грудных железах.

Антитиреоидная терапия по поводу хирургического вмешательства в связи с развивающейся опухолью благоприятствует рецидивам и метастазированию последней. Назначение онкологическим больным тиреоидных гормонов в послеоперационный период способствует более благоприятному исходу лечения. Тиреоидные гормоны, как и эстрогены, усиливают клеточную пролиферацию, однако они, в отличие от последних, способствуют дифференцировке клеток и повышают неспецифическую резистентность организма, его защитные силы.

Длительная стимуляция клеточной пролиферации, развивающаяся по

принципу обратной связи в той или иной железе внутренней секреции при понижении ее функции, иногда способствует развитию опухолевого роста в самих эндокринных железах, как в гиперплазированной периферической железе, так и в железе-хозяйке – гипофизе. Следовательно, способность некоторых гормонов стимулировать клеточную пролиферацию может при определенных условиях иметь отрицательное для организма значение.

Растущая опухоль в свою очередь часто меняет гормональный фон организма. Так, при опухолях эндокринных желез возможны и угнетение, и активизация процесса выработки гормонов, а также эктопический синтез их (паранеопластический синдром). К примеру, раковая опухоль щитовидной железы нередко синтезирует адренкортикотропный гормон гипофиза (АКТГ), хорионэпителиома – тиреотропный гормон и антидиуретический гормон гипофиза (ТТГ и АДГ). Опухоли, исходящие из островкового аппарата поджелудочной железы, могут синтезировать до 7 различных гормонов. В ряде опухолей не-эндокринных органов синтезируются гормоноподобные вещества. Например, некоторые формы бронхогенного рака нередко синтезируют вещества, подобные АКТГ, АДГ и т.д. Такого рода явления называются *паранеопластическим синдромом* (одна из разновидностей *паранеопластического синдрома*). Последний представляет собой совокупность клинических симптомов, проявляющихся в результате действия специфических и неспецифических продуктов обмена опухоли на организм, исчезающих при ее удалении и возобновляющихся при рецидиве и метастазировании опухоли. Паранеопластический синдром может проявляться в виде нейротрофических, аутоиммунных и эндокринных изменений.

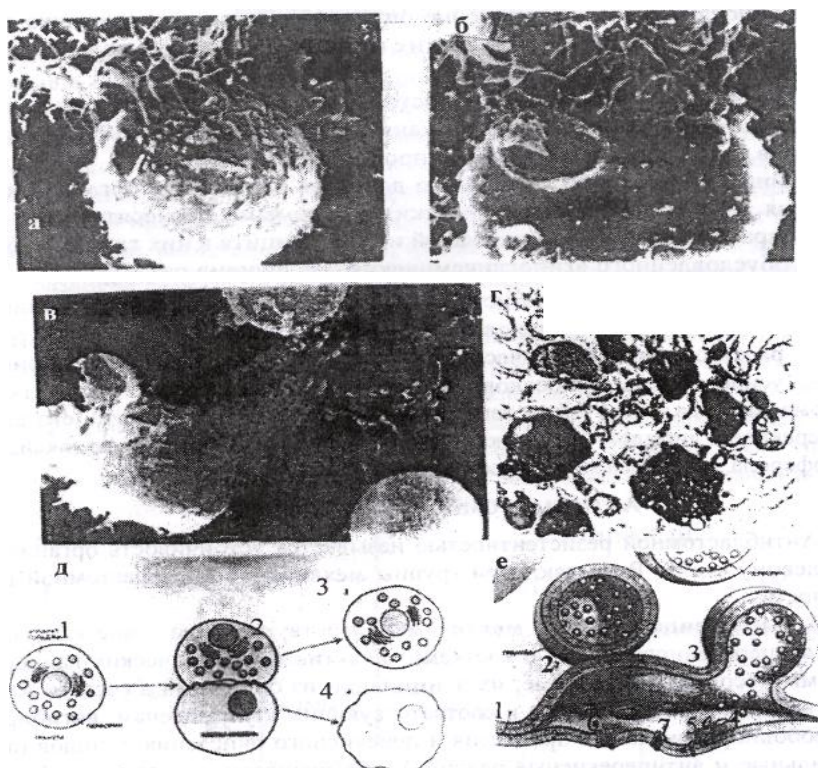
## ИММУННАЯ СИСТЕМА И РАЗВИТИЕ ОПУХОЛИ

Иммунная атака (иммунологический надзор) организма выполняет очень важную роль в предотвращении возможности перехода предопухолевой ситуации в опухолевую. У людей с наследственно детерминированной неполноценностью иммунной системы опухоли возникают в 10000 раз чаще, чем у лиц с нормальной иммунной системой. Среди реципиентов, которым с целью профилактики отторжения пересаженного по жизненным показаниям органа (почки) назначались иммунодепрессанты, в 80-100 раз чаще возникали злокачественные новообразования. Доказано, что в ответ на развивающуюся опухоль вырабатываются и клеточные, и гуморальные реакции иммунитета. Причем решающая роль, как правило, принадлежит первым.

*Роль первого «эшелона» защиты от опухоли выполняют естественные киллеры – ЕК, имеющие с Т-киллерными клетками общую клетку-предшественницу и отличающиеся от последних тем, что не проходят «обучения» в тимусе и реагируют на клетки с чужеродной информацией (инфицированные вирусом, опухолевые) без предварительной сенсibilизации. Реакция ЕК на появление опухолевых клеток осуществляется в 4 стадии: распознавание антигенов мишени, усиленное размножение ЕК, контакт их с клеткой-мишенью и собственно лизис последней – «летальный удар» (рис. 7). Гранулы ЕК, перемещаясь к месту контакта, высвобождают содержащиеся в них цито-*

токсические вещества. Под влиянием последних в мембране клетки-мишени образуется множество дыр и она становится проницаемой. Поступающая в клетку вода раздувает ее, и она, потеряв большинство своих микроворсинок, лопается, а ЕК поражает новую мишень.

*Второй «эшелон» защиты от опухоли инициируется макрофагами – антигенпредставляющими клетками. Прилипнув к чужеродному объекту – опухолевой клетке (адгезия), – макрофаг образует псевдоподии, захватывает ими эту клетку и переносит ее в цитоплазму (эндоцитоз). После этого чужеродный белок расщепляется в клетке (процессинг) и на поверхности макрофага образуется комплекс опухолевых антигенов с молекулами своих антигенов совместимости II класса. Такое сочетание распознается Т-хелперами, что и служит сигналом для иммунологических реакций. В ответ на синтезируемый макрофагами интерлейкин-1 (ИЛ-1) Т-хелперы активно размножаются и продуцируют другой цитокин – ИЛ-2. Под влиянием последнего покоящиеся Т-клетки уже через 6 часов превращаются в Т-киллеры и оказывают на опухолевые клетки цитотоксическое действие, аналогичное таковому естественных киллеров (рис. 7).*



**Рис. 7. Разрушение опухолевой клетки (ОК) киллерным лимфоцитом (КЛ):** *а* – КЛ прочно связан своими отростками с ОК; *б* – ОК повреждена, в ее мембране образовались поры и она лопнула (виден разрыв) под давлением проникающей в нее воды; *в* – отдельные фрагменты разрушенной ОК; *г* – темные электронноплотные гранулы в КЛ, наполненные белком-перфорином; *д*, *е* – схемы «убийства» ОК киллерными лимфоцитами: КЛ (*1д* и *1е*) связывается с ней своими рецепторами (*2д* и *2е*); активизирует процессы слияния гранул с мембраной (*2е*) и поступления их содержимого в пространство между клетками (*3е*); молекулы перфорины (*4е*), встраиваясь в мембрану ОК (*5-6е*), образуют в ней поры (*6-7*), пропускающие воду и соли, ОК погибает (*4д*), а КЛ (*3д*) готов к новой атаке (по Д. Дин, Е. Юн, А. Жанвиль, 1988)

Существует немало гипотез, объясняющих причину развития опухоли,

несмотря на иммунную реакцию организма. Некоторые исследователи полагают, например, что опухолевые клетки вследствие «эмбрионализации» приобретают супрессорные потенции, препятствующие действию как ЕК, макрофагов, так и генерализованного Т-иммунитета. В клетках злокачественной опухоли синтезируются простагландины группы  $E_2$  (заметно подавляющие иммунитет) и хорионический гонадотропин (гормон периода беременности, оказывающий иммуносупрессорный эффект). В результате при опухолевом росте иммунная реакция организма не заканчивается (как это имеет место при инфекционном процессе) супрессией, а начинается с нее. В ответ на «гипогликемическое давление» опухоли на организм, в результате чего он переходит на гликолитический путь получения энергии, надпочечники интенсивно синтезируют глюкокортикоиды (стимулируют процессы глюконеогенеза), избыток которых ведет к нарастающей иммунодепрессии.

### СИСТЕМНОЕ ДЕЙСТВИЕ ОПУХОЛИ НА ОРГАНИЗМ

Опухоль – не местный изолированный процесс; ее развитие затрагивает весь организм. В.А. Шапот (1974) сформулировал положение о системном действии опухоли и выделил две его компоненты.

*Неспецифическая компонента:* успешная конкуренция опухоли с органами и тканями, непосредственно не затронутыми опухолевым процессом, за жизненно важные метаболиты (глюкозу, азотистые основания, предшественники нуклеиновых кислот, железо, витамины и др.). Иницилирующими звеньями ее являются гипогликемическое давление опухоли (опухоль – «ловушка глюкозы») и высокая активность синтетических процессов в ней (опухоль – «ловушка азотистых соединений»).

*Специфическая компонента:* постепенное перепрограммирование процессов, происходящих в органах и тканях, непосредственно не пораженных опухолью, в сторону, характерную для процессов самой опухоли.

Крайним выражением системного действия опухоли на организм является кахексия. К основным патогенетическим слагаемым ее относятся:

- нарастающая дистрофия тканей из-за дефицита в них глюкозы, белка и липидов, обусловленного «гипогликемическим давлением» опухоли;
- дефицит в тканях азотистых соединений из-за резкой выраженности синтетических процессов в опухоли;
- расстройство энергетического гомеостаза – энергетический дефицит;
- усиленный распад белков, обусловленный выходом в цитозоль тканей лизосомальных гидролаз (следствие повреждающего мембранотропного действия перекисей липидов, избыток которых вызван дефицитом антиоксиданта  $\alpha$ -токоферола, потребляемого опухолью).

### АНТИБЛАСТОМНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Антибластомной резистентностью называется устойчивость организма к опухолевому росту. Различают три группы механизмов антибластомной резистентности.

**1. Анतिकанцерогенные механизмы,** действующие на этапе взаимодействия канцерогенного агента с клетками: инактивация химических канцерогенов в микросомальной системе; их элиминации из организма в составе желчи, мочи, кала; выработка антител к соответствующим канцерогенам; ингибирование свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов (антирадикальные и антиперекисные реакции), обеспечиваемое витамином Е, селеном, супероксиддисмутазой и др.; взаимодействие с онкогенными вирусами интерферона, антител и др.

**2. Антитрансформационные механизмы:** поддержание генного гомеостаза за счет процессов репарации ДНК; синтез ингибиторов опухолевого роста, обеспечивающих подавление размножения клеток и стимуляцию их дифференцировки (функция антионкогенов).

**3. Антицеллюлярные механизмы,** направленные на ингибирование и уничтожение отдельных опухолевых клеток, на предотвращение образования их колонии, т.е. опухоли. К ним относятся *иммуногенные механизмы* – неспецифические (реакция ЕК) и специфические (реакция иммунных Т-киллеров; иммунных макрофагов), – *неиммуногенные факторы и механизмы* (фактор некроза опухолей, интерлейкин-1, торможения аллогенное, контактное, кейлонное – регулирующее нейротрофическое и гормональное влияние – и др.).

Таким образом, в ходе развития опухолевой болезни, как при любом заболевании, четко прослеживается единство и «борьба» двух противоположных тенденций. Исход болезни в конечном итоге является результатом этой «борьбы».

## ПРЕДРАКОВЫЕ СОСТОЯНИЯ

Под предраковыми состояниями понимают такие патологические процессы, которые в большем или меньшем проценте случаев способны подвергаться малигнизации. Различают облигатный (с высоким риском малигнизации) и факультативный (низкая вероятность малигнизации) предрак. К облигатным предраковым состояниям относят полипоз толстого кишечника, полипоз желудка, пигментную ксеродерму, некоторые формы мастопатии и др. Примерами факультативного предрака являются эрозии шейки матки, ряд форм фиброматозной мастопатии, аноцидный гастрит, язвенная болезнь желудка и др.

В развитии злокачественной опухоли принято выделять несколько стадий (рис. 8).

**Первая стадия** – *стадия неравномерной диффузной гиперплазии*, когда ткань еще полностью сохраняет нормальное строение, но заметно увеличивается численность составляющих ее элементов – клеток, волокон. Это увеличение носит диффузный характер, но неодинаково выражено в разных участках ткани; причем ограниченных участков пролиферации нет. Первая стадия еще не является предраковым состоянием. Она может быть квалифицирована как предопухолевая стадия.

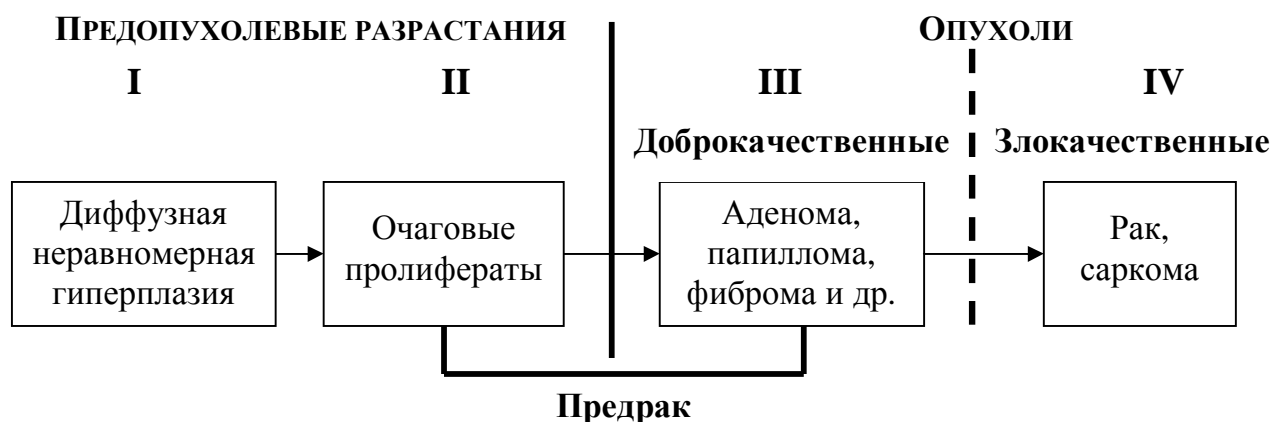


Рис. 8. Стадии развития злокачественных опухолей (по Л.М. Шабалу, 1979)

**Вторая стадия** – стадия очаговых пролифератов. На данной стадии ткань в основном еще сохраняет нормальную структуру, но в общей массе интенсивно размножающихся клеток появляются отдельные ограниченные очаги особенно бурного размножения. Эта стадия, как и следующая за ней – третья, – стадия относительно доброкачественной опухоли (миомы, аденомы, фибромы), относится к предраковому состоянию.

Отличительной особенностью **третьей стадии** является все возрастающий атипизм клеток очагов пролиферации, однако, без признаков инвазивного и деструктивного роста.

**Четвертая стадия** – развитие злокачественной опухоли (рак, саркома). Более характерной ее чертой и является *наклонность к инвазии и деструкции*.

Нередко злокачественная опухоль развивается сразу же после стадии очаговых пролифератов, минуя стадию относительно доброкачественной опухоли.

### ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ

Общие подходы к **профилактике** злокачественных новообразований базируются на следующих основных методах клинической и гигиенической профилактики.

*Клиническая профилактика:*

- раннее выявление и своевременное лечение предраковых состояний;
- раннее выявление и лечение дисгормональных нарушений.

*Гигиеническая профилактика* – все формы борьбы:

- за чистоту окружающей среды от канцерогенных загрязнений;
- с вредными привычками (курение, алкоголь и др.).

В настоящее время **лечение** опухолевой болезни направлено на максимальное изъятие (удаление опухоли в пределах здоровых тканей) или уничтожение (химиотерапия, лучевая терапия) опухолевых клеток. С этой

целью часто используется *комбинированное* (операция + химиотерапия; операция + лучевая терапия) и *комплексное* (сочетание всех трех вариантов) *лечение*.

В основе принципиально нового подхода к терапии рака, разрабатываемого пока экспериментаторами, лежит стремление превратить раковые клетки в здоровые путем адекватных воздействий на молекулярно-генетический аппарат бластоматозной ткани. Большие надежды возлагаются на генную инженерию.

## ТЕСТ-ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ ПО ТЕМЕ

1. Нерегулируемый рост – это свойство:

- а) доброкачественной опухоли;
- б) эмбриональной ткани;
- в) злокачественной опухоли;
- г) регенерирующей ткани.

2. Механизм, побуждающий опухолевую клетку к безудержному бесконтрольному делению, представленный на рис. 1, характеризуется:

а) модификацией рецепторов фактора роста, в результате которой рецепторы посылают вторичные сигналы к безудержному делению клетки, не нуждаясь в самих факторах роста;

б) развитием «синдрома самозатягивающейся петли»?

3. Инициация процесса безудержной неконтролируемой пролиферации клетки может быть обусловлена синтезом в клетке:

- а) «ядерных» онкобелков;
- б) «мембранных» онкобелков.

4. Какие из перечисленных ниже свойств злокачественных опухолей обусловлены ослаблением межклеточных контактов?

- а) нерегулируемый рост;
- б) инфильтрирующий рост;
- в) опухолевая прогрессия;
- г) метастазирование;
- д) рецидивирование;
- е) системное действие опухоли на организм.

5. Иницировать опухолевую трансформацию может:

- а) амплификация протоонкогена;
- б) мутация гена-супрессора, в результате которой он утрачивает код нормальной программы синтеза функционально важного белка, специфичного для его «работы»;
- в) присоединение к протоонкогену энхансера?

6. В чем состоит антагонистическое взаимоотношение в деятельности онкогенов и генов-супрессоров?

7. Опухоль – «ловушка глюкозы». Является ли это свойством доброкачественной опухоли?

Да. Нет.

8. Является ли антигенная реверсия опухолевых клеток фактором,

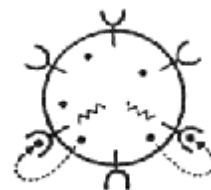


Рис. 1. Схема, иллюстрирующая один из возможных механизмов, побуждающих клетку к безудержному бесконтрольному делению при опухолевом росте

подтверждающим роль эпигеномных нарушений в канцерогенезе?

Да. Нет.

9. Какие из перечисленных ниже свойств опухолевого роста демонстрируются рис. II?

- а) опухолевая прогрессия;
- б) функциональный атипизм;
- в) биохимическое упрощение;
- г) системное действие опухоли на организм;
- д) клеточный атипизм;
- е) метастазирование.

10. Гены-супрессоры контролируют синтез:

- а) стимуляторов роста;
- б) факторов роста;
- в) ингибиторов роста?

11. Какие закономерности опухолевого роста иллюстрируются рис. III?

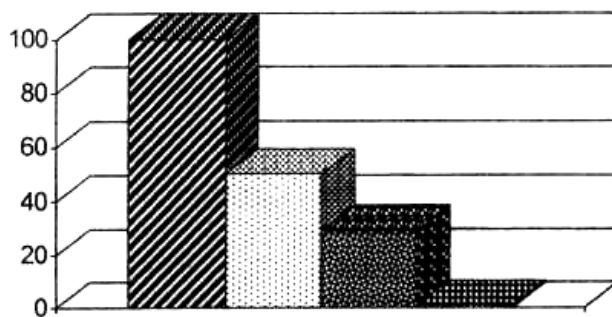


Рис. II. Доля (в % нормы) полирибосом, синтезирующих сывороточный альбумин в печени контрольных крыс и крыс с различными видами и локализацией опухолей

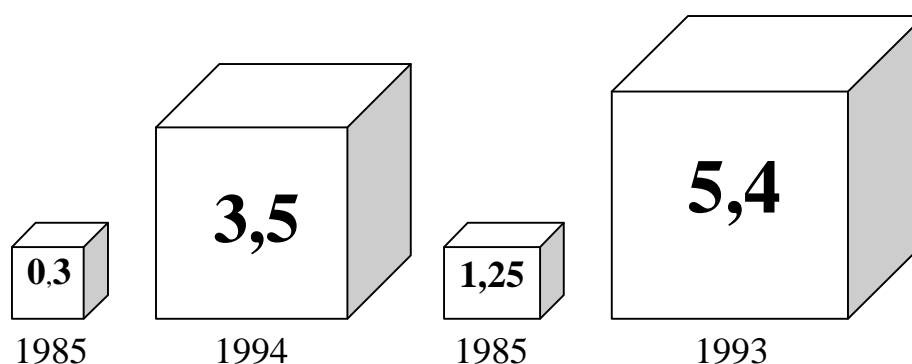


Рис. III. Влияние аварии на ЧАЭС на заболеваемость раком щитовидной железы у детей (слева) и у взрослых (справа) в Республике Беларусь (из расчета на 100 000)

12. В каком случае хромосомная мутация типа реципрокной транслокации может инициировать онкогенез, если в ее результате протоонкоген окажется:

- а) рядом с активно действующим геном «хромосомы-реципиента» (сразу после него);
- б) на расстоянии десятков пар нуклеотидов от активно функционирующего гена;
- в) рядом с активно действующим геном (сразу перед ним)?

### ПРАВИЛЬНЫЕ ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ

1 - а, в; 2-б; 3 - а; 4 - б, г; 5 - а, б, в; 6 - онкогены детерминируют синтез стимуляторов, гены-супрессоры – ингибиторов опухолевого роста; 7-нет; 8-да; 9-г; 10-в; 11 – а) одно из поздних про-



явлений действия на организм больших доз ионизирующего излучения – рост числа злокачественных новообразований в популяции лиц, подвергшихся такому воздействию; б) большую чувствительность к канцерогенному эффекту ионизирующей радиации детей; 12 – а) в этом случае активно действующий ген «хромосомы-реципиента», проявляя свойства промотора по отношению к располагающемуся сразу за ним протоонкогену, активизирует его работу.

## ЛИТЕРАТУРА

### Основная

*Кривчик А.А., Перетяцько В.Ю., Меркулова И.П.* Атлас патофизиологии опухолевого роста. Минск, 1997. С. 70-128.

*Патологическая физиология* /Под ред. А.Д. Адо и В.В. Новицкого. Томск 1994. С. 261-264.

*Патологическая физиология* /Под ред. Н.Н. Зайко и Ю В Быць Киев, 1996. С. 233-241, 249-253.

### Дополнительная

*Агеенко А.И.* Онкогены и канцерогенез. М., 1986. 254 с.

*Кривчик А.А.* Патофизиологические аспекты опухолевого роста. Мн., 1987. С. 72-135.

*Патофизиология: цикл лекций* /под ред. П.Ф. Литвицкого . М, 1995. С. 352-381.

*Сейц И.Ф.* Онкогены. М., 1987. 260 с.

*Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В.* Биохимия человека. В 2 Т. Т 2 М., 1993. С. 352-366.

Hesket R. The oncogene Facts Book. – 1995. 370 p.

Koolman J., Klaus-Heinrich Röhm. Taschenatlas der Biochemie. – Stuttgart-New York, 1994. P. 356-361.