

ПАТОЛОГИЯ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

Рост и созревание клеток являются нормальными явлениями для развивающегося организма во время эмбриогенеза, в периоды его становления после рождения и клеточного обновления в течение всей жизни (физиологическая регенерация). С ними также тесно связаны процессы репарации и ремоделирования тканей после их повреждения.

Нарушение регуляции этих процессов врождённого и приобретённого характера может привести к патологии клеточного роста и формированию опухоли в организме.

Термин «опухоль» как один из классических и кардинальных признаков воспаления не имеет отношения к опухолевому росту.

Определение опухоли.

Опухоль или новообразование — это избыточная (ненормальная) масса ткани, которая возникает в результате чрезмерного неконтролируемого клеточного роста, сохраняющегося даже после прекращения влияния факторов, вызвавших этот рост.

Определение принадлежит Р.Уиллису (R. Willis), автору учения об опухолевом поле.

Краткое определение: *опухоль - это процесс патологического роста клеток, тканей с нарушением формообразования.* Опухолевый рост - это рост без развития как целого и без завершения, поскольку нарушения генетического аппарата клеток делают невозможной их полноценную дифференцировку. Происходит выпадение (или извращение) формообразовательных процессов в клетках, получивших стимул к размножению.

Злокачественная опухоль - патологическое разрастание атипичных, неполноценно дифференцированных клеток, обладающих автономным прогрессирующим необратимым ростом, инфильтрирующих и деструктурирующих прилежащие ткани.

Опухоль состоит не только из собственно опухолевых клеток - паренхимы, она включает в себя также и соединительнотканную строму с кровеносными сосудами. Принято считать, что большинство опухолей имеет *органоидное строение*. Строма может быть крайне скудной или вообще отсутствовать (например, у хориокарциномы) - *гистиоидное строение* опухоли.

Терминология и классификация опухолей. Сравнительная характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей.

Широко распространенной является клинико-анатомическая классификация *органоэпителиальных* опухолей, которой пользуются клиницисты. В соответствии с этой классификацией различают разнообразные опухоли различных органов.

По степени зрелости опухолевых клеток, характеру роста, клиническому течению и степени вреда для организма различают *доброкачественные и злокачественные опухоли*. Как правило, опухоли из зрелых тканей являются доброкачественными, однако иногда и зрелые опухоли могут привести к гибели организма, если вовремя не произведено их хирургическое удаление.

Такую опасность, в частности, представляет внутричерепная локализация опухоли. Морфологическими признаками доброкачественности являются:

- отсутствие инфильтрирующего роста,
- отсутствие клеточного атипизма,
- неспособность к метастазированию,
- редкость рецидивирования,
- локализация вне жизненно важных органов.

Существует категория т.н. «пограничных» опухолей или местнодеструктурирующих, которые обладают умеренным инфильтрирующим ростом, но обычно не метастазируют.

Опухоли принято классифицировать и обозначать в соответствии с той тканью, из которой они берут свое происхождение (*гистогенетическая классификация*). Так, злокачественные опухоли из эпителиальных тканей называются *раками или карциномами*. Злокачественные опухоли из соединительной, жировой, мышечной и костной тканей, а также из кровеносных и лимфатических сосудов называются *саркомами*. В их названии включено обозначение ткани, из которой они возникли: фибросаркома, липосаркома, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, остеосаркома, гемангиосаркома, лимфангиосаркома. Злокачественные опухоли из кроветворных клеток называются лейкозами, а из лимфоидной ткани - злокачественными лимфомами. Около 90% опухолей человека составляют карциномы или раки. Термин *cancer (рак)* широко и ошибочно используется в немедицинской литературе как синоним любой злокачественной опухоли.

Малигнизация - это процесс озлокачествления тканей. Малигнизации могут подвергаться любые неопухолевые ткани и доброкачественные опухоли.

Признаками малигнизации являются:

- нарушение размножения клеток,
- нарушение дифференцировки клеток,
- изменение морфологии клеток с нарушением её функции,
- прогрессирующий рост опухоли,
- развитие метастазов,
- особый характер взаимодействия между опухолью и организмом.

Опухоли, как правило, предшествуют определённые морфологические изменения, обозначаемые термином *дисплазия*. Однако опухоль может возникать без видимых диспластических процессов, когда малигнизация прогрессирует «с места в карьер». Для раков различных локализаций установлена последовательность перехода дисплазий по степеням (от I до III) в *carcinoma in situ*, а затем в инвазивные формы рака. В последние годы все доинвазивные изменения (диспластические и начало *carcinoma in situ*) принято обозначать как последовательные стадии *интраэпителиальной неоплазии*. Появились рабочие сокращения: *CIN* — цервикальная интраэпителиальная неоплазия; *PIN* - простатическая интраэпителиальная неоплазия; *AIN* - анальная интраэпителиальная неоплазия etc.

Установление степени злокачественности опухоли является важной клинической задачей для патологоанатома при гистологическом исследовании

биопсий и операционного материала.

Сравнительная характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей приведена в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей

	Доброкачественные опухоли	Злокачественные опухоли
Темпы роста	Медленный рост	Быстрый рост
Характер роста по отношению к прилежащим тканям	Экспансивный рост	Инфильтрирующий (инвазивный) рост
Вид атипизма	Тканевой атипизм	Клеточный и тканевой атипизм
Степень зрелости (дифференцировки) клеток	Зрелые, хорошо дифференцированные клетки	Незрелые клетки, имеющие различную степень анаплазии (недостаточной клеточной дифференцировки)
Некрозы опухолевой ткани	Встречаются редко (в крупных и длительно существующих опухолях)	Характерный признак, более выраженный в продвинутых стадиях
Метастазы	Как правило, не метастазируют	Лимфогенные, гематогенные, периневральные, имплантационные метастазы
Рецидивы после удаления	После полного хирургического удаления, как правило, не рецидивируют	После полного хирургического удаления нередко рецидивируют
Прогноз	Обычно благоприятный прогноз	Нередко (часто) неблагоприятный прогноз

Свойства злокачественных опухолей

Наиболее важное и общее свойство опухолей - их способность к **опухолевой прогрессии**. Опухолевая прогрессия представляет собой эволюцию свойств опухоли с усилением малигнизации. Выделяют два этапа опухолевой прогрессии: до наступления малигнизации и после состоявшейся малигнизации. Учение об опухолевой прогрессии разработано Фулдсом (L.Foulds) в шестидесятые годы XX века. Основное положение сформулировано следующим образом: **«По мере своей прогрессии опухоль приобретает ряд новых свойств, которые необратимо за ней закрепляются и придают ей новые, более злокачественные черты»**.

Теория опухолевой прогрессии для злокачественных опухолей постулирует стадийное усиление состояния анаплазии, а для доброкачественных опухолей - больший риск малигнизации. Считается, что опухолевой прогрессии нет до тех пор, пока сохраняется **моноклоновость** опухоли. С появлением субклонов

снижается уровень дифференцировки, нарастает анаплазия, возрастает злокачественность, нарастает резистентность к терапии.

Во время исследования биопсийного материала патологоанатом должен установить степень анаплазии (уровень дифференцировки) опухолевых клеток, и делает заключение о степени её злокачественности (**grading of tumors**). Более выраженная анаплазия, следовательно, меньшая степень зрелости, дифференцировки опухолевых клеток и высокая митотическая активность соответствуют большей степени злокачественности опухоли. По мере усиления опухолевой прогрессии возрастает степень злокачественности опухоли. Опухолевая прогрессия приводит к усилению малигнизации по мере развития опухоли, а не к увеличению скорости роста опухоли.

Опухолевой прогрессией объясняется также стадийность опухолей (**staging of tumors**). Это клинико-анатомическое понятие, основанное на локализации и размерах первичного опухолевого узла и распространении опухоли в организме. В прямой зависимости от этапов опухолевой прогрессии развиваются стадии злокачественных опухолей, для обозначения которых используется международная система обозначений **TNM (Tumor. Nodes. Metastases)**.

Стадии прогрессирования роста первичного опухолевого узла обозначаются в диапазоне от T0 до T4. Стадии лимфогенного метастазирования, соответственно, - от N0 до N3, а гематогенного метастазирования - от M0 до M3. В клинике также используется традиционное цифровое обозначение стадий опухоли - от нулевой (**carcinoma in situ**) до четвертой (**IV**).

Морфологическими проявлениями прогрессии опухолей являются:

признаки малигнизации на ранних стадиях;
различная степень малигнизации в разных участках опухоли;
большая степень малигнизации в метастазах по сравнению с первичным опухолевым узлом;
большая степень малигнизации в рецидивных очагах по сравнению с первичным опухолевым узлом.

Опухолевая прогрессия характеризуется независимостью своих проявлений в различных участках опухоли и в различных узлах множественных опухолей. Имеется **независимость прогрессии** таких различных признаков опухоли, как: скорость роста, структурный и клеточный атипизм, другие виды атипизма, в частности, биохимический атипизм, способность к инвазивному росту, способность к метастазированию, чувствительность к лучевой и химиотерапии, автономность.

Клеточный атипизм. Для злокачественных опухолей свойственны тканевой атипизм и клеточный атипизм. Поскольку существует альтернативность путей опухолевой прогрессии для различных признаков даже в опухоли одного гистологического типа, постольку имеется чрезвычайное разнообразие морфологических картин опухолей, существенно затрудняющее прижизненную патологоанатомическую диагностику.

Общей чертой новообразований или неоплазий является неоднородность составляющих её клеток (плеоморфизм). Нарушение контроля клеточного роста приводит к типовым морфофункциональным изменениям в опухолях. Важнейшей отличительной особенностью злокачественных опухолей является на-

рушение дифференцировки клеток, из которых она произошла.

В большинстве случаев именно особенности дифференцировки опухоли позволяют, как правило, отличить злокачественную опухоль от доброкачественной и выявить степень ее злокачественности. «Однако под маской невинности может скрываться порочная натура». Эта поговорка как нельзя лучше говорит о тех действительных трудностях, которые возникают у патологоанатома при прижизненном гистологическом исследовании опухоли.

Во-первых, опухолевые клетки имеют сходство с расположенными рядом с ними неопухолевыми аналогами. Во-вторых, степень утраты клеточной дифференцировки может быть различной. Поэтому трудности при исследовании биопсийного и операционного материала связаны с тем, что пул активно пролиферирующих клеток всегда представлен клетками на разных стадиях их созревания.

В соответствии со степенью дифференцировки различают высоко-, умеренно-, низкодифференцированные опухоли, а также абсолютно недифференцированные (анаплазированные) опухоли. Считается, что с уменьшением степени дифференцировки опухоли возрастает угроза для жизни больного. В то же время такие опухоли, как правило, более чувствительны к лучевой терапии и химиотерапии.

Злокачественные опухоли состоят из недостаточно дифференцированных или же полностью недифференцированных клеток, называемых анаплазированными клетками. **Анаплазия** - основная черта опухолевой ткани, в её основе лежит замена специализированных клеток с высоким уровнем дифференцировки малодифференцированными и недифференцированными клетками.

Признаки клеточного атипизма включают в себя изменения ядра, цитоплазмы, ультраструктур и клеточных мембран.

Ядро опухолевой клетки имеет больший размер по сравнению с ядром нормальной клетки, ядерно-цитоплазматическое соотношение опухолевой клетки, как принято говорить, «сдвинуто в пользу ядра». Оно может приближаться к 1:1 вместо 1:4 или 1:6. Форма ядра переменна. Ядро более темное, интенсивно базофильное, так как содержит избыток хроматина, который часто скапливается под ядерной мембраной в виде глыбок. Изменена структура и самого хроматина: гетерохроматин преобладает над эухроматином, что является косвенным подтверждением нарушений клеточного генома. Поскольку гетерохроматину соответствует интактная ДНК, то можно предположить, что часть ДНК выключена из генных операций. Очевидно, работает та часть генома, которая обеспечивает клеточную пролиферацию.

Для опухолевых клеток характерно активное ядро и «ленивая» цитоплазма. Число митозов увеличено, их количество находится в прямой зависимости от интенсивности малигнизации ткани. Этот признак часто помогает патологоанатому определить степень анаплазии опухолевой ткани. Митотическая активность повышена за счёт укорочения интерфазы. Фигуры митозов уродливые (патологические митозы), важным признаком малигнизации клетки является возникновение различных хромосомных aberrаций. Некоторые из этих хромосомных aberrаций достаточно специфичны для определенных типов злокаче-

ственных опухолей. Цитогенетические характеристики определённых видов опухолей отражают наследственные механизмы их возникновения и в настоящее время используются для диагностики.

Цитоплазма опухолевых клеток часто характеризуется базофилией, свидетельствующей об активном синтезе опухолевыми клетками белка в условиях их усиленной пролиферации. Часто обнаруживается неупорядоченное расположение микротрубочек и микрофиламентов. Практическую ценность для определения происхождения опухоли имеет выявление в ней при помощи иммуногистохимических методик т.н. «промежуточных филаментов»:

- десмин обнаруживается в опухолях из соединительной и мышечной ткани,
- кератин - в опухолях из эпителия,
- виментин - в лимфомах, саркомах и некоторых карциномах,
- белки нейрофиламентов - в опухолях симпатической нервной системы,
- глиальные филаменты - в глиомах ЦНС.

Имеются различные аномалии строения **ультраструктур** в опухолевых клетках. Так, появляются круглые, уродливые, гигантские митохондрии. Изменения формы митохондрий обусловлены другими условиями энергетического обмена: в опухолях усилен анаэробный гликолиз, который не тормозится достаточно высоким потреблением тканью кислорода. Это феномен «угнетения эффекта Пастера».

Поверхность опухолевых клеток характеризуется увеличением ее складчатости, появлением микровыростов, микропузырьков и микроворсинок. Последние увеличивают площадь клеточной поверхности, что предполагает активное взаимодействие опухолевой клетки с окружающей тканью. Изменение рецепторного аппарата опухолевых клеток является ключевой проблемой злокачественного опухолевого роста.

Биохимический атипизм опухолевых клеток. В основе злокачественного роста лежит нарушение механизмов, контролирующих клеточную пролиферацию и дифференцировку. Клеточная дифференцировка представляет собой эволюцию клеточной морфологии и функции от клетки-предшественницы до высокоспециализированной формы, что предполагает в эволюции биохимии клетки. Каждый этап клеточной дифференцировки заканчивается синтезом и представлением на клеточной мембране специфических рецепторов, в том числе иммунологических маркеров в виде молекул I класса главного комплекса гистосовместимости (**MHC - Major Histocompatibility Complex**).

Нормальные «паспортные данные» клетки, предъявляемые системе иммунного надзора «дают ей вид на жительство». Биохимический атипизм опухоли проявляется в нарушении синтеза ею многих белков, в частности, молекул MHC I класса, экспрессируемых на клеточную мембрану после их синтеза. Изменение структуры или конфигурации этих рецепторных молекул на мембране опухолевых клеток ведет к включению механизмов противоопухолевого иммунитета.

Выполнение специализированных функций требует наличия в клетке целого арсенала биологически-активных веществ, среди которых белки-ферменты выполняют не последнюю роль. Одним из проявлений биохимического

атипизма опухолевой клетки является утрата ею некоторых ферментов, необходимых для выполнения специализированной функции. Так, гепатоциты обладают целым рядом ферментов, участвующих в синтезе мочевины. Известно, что для синтеза мочевины в норме печень использует около 20 различных ферментов. При первичной гепатоме печени часть этих ферментов утрачена.

Другой вариант проявления биохимического атипизма - синтез клетками опухоли белков, в норме ею не синтезируемых. Это явление связано с дерепрессией некоторых молчащих генов. Так, клетки первичной гепатомы синтезируют α -фетопротеин, гликопротеид, синтезируемый в норме желточным мешком и печенью плода, но не свойственный тканям взрослого человека.

Таблица 2

Маркеры опухолей

Маркеры: гормоны, онкофетальные антигены, ферменты, белки, гликопротеины	Названия опухолей, ассоциированных с определёнными маркерами
Хорионадотропин человека	Хориокарцинома (хорионэпителиома)
Катехоламины	Феохромоцитома
Кальцитонин	Медуллярный рак щитовидной железы
α - фетопротеин	Гепатоцеллюлярный рак
Карциноэмбриональный антиген	Раки толстой кишки, поджелудочной железы, желудка, молочной железы
Кислая фосфатаза	Рак предстательной железы
Нейрон-специфическая енолаза	Мелкоклеточный рак лёгких, нейробластома
Иммуноглобулины	Множественная миелома и другие гаммапатии
Простатический специфический антиген (PSA)	Рак предстательной железы
Муцины и другие гликопротеины	Раки яичника, толстой кишки, поджелудочной железы, молочной железы

Такие опухоли, как аденокарцинома толстого кишечника, поджелудочной железы, желудка и молочной железы, синтезируют карциноэмбриональный белок. Однако этот белок обнаруживается в крови и в опухолях при многих раках, и он не является специфичным. Продуцируемые опухолевыми клетками биохимические вещества, связанные с определенными типами опухолей, служат маркерами при иммуногистохимической диагностике соответствующих видов рака, хотя их трудно назвать строго специфичными (таблица 2).

Паранеопластический синдром. Некоторые опухоли, не обладая явным эндокринным происхождением, способны синтезировать и продуцировать гормоны. К таким гормонам относятся АКТГ и АКТГ-подобный фактор, АДГ, инсулин, паратгормон и другие. Подобная эктопическая выработка гормонов в «неподходящих» тканях ведёт к возникновению *паранеопластического син-*

дрома. Наиболее часто этот синдром проявляется различными эндокринопатиями, поскольку раковые клетки явно неэндокринного происхождения способны вырабатывать гормоны: АКТГ, СТГ, АДГ, меланоцитостимулирующий гормон, кальцитонин, паратгормон, инсулин, глюкагон, субстанция P, панкреатический полипептид, вазоактивный интестинальный пептид, гастрин, мотилин, соматостатин, нейротензин, предсердный натрийуретический фактор.

Паранеопластический синдром часто возникает при карциномах лёгких, молочной железы и толстой кишки, а также при других злокачественных новообразованиях (таблица 3).

Таблица 3

Примеры паранеопластических синдромов

Название опухоли	Секретируемый гормон	Название синдрома
Мелкоклеточный рак лёгких, рак поджелудочной железы	АКТГ или АКТГ-подобный фактор	Синдром Кушинга
Мелкоклеточный рак лёгких, внутримозговые опухоли	Антидиуретический гормон или предсердный натрийуретический фактор	Синдром обводнения
Плоскоклеточный рак лёгких, рак молочной железы, рак яичников, почечноклеточный рак, Т-клеточный лейкоз взрослых, злокачественные лимфомы	Паратгормон или паратгормон-подобный фактор; интерлейкин-1, фактор роста опухолей- α , фактор некроза опухолей- α	Синдром гиперкальциемии
Медуллярный рак щитовидной железы	Кальцитонин	Синдром гипокальциемии
Фибросаркома и другие мягкотканые саркомы, гепатоцеллюлярный рак	Инсулин	Синдром гипогликемии
Карциноидные опухоли различных локализаций (дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта), рак поджелудочной железы, рак желудка	Серотонин, брадикинин, гистамин	Карциноидный синдром
Почечноклеточный рак, гепатоцеллюлярный рак, гемангиомы мозжечка	Эритропоэтин	Синдром полицитемии

К паранеопластическим синдромам также относятся миастения, дерматомиозит, остеоартропатии, тромбозы, тромбоэндокардиты, анемии, нефротический синдром и другие нарушения, развивающиеся под влиянием различных факторов, продуцируемых опухолевыми клетками. Также может возникнуть нейромиопатический паранеопластический синдром, при котором наблюдаются периферические нейропатии, миастения, дегенерация коры мозжечка с соответствующей симптоматикой. По-видимому, опухолевые антигены могут иметь общие детерминанты с нейрональными антигенами, и по этой причине антитела против опухолевых антигенов обладают способностью повреждать нервные структуры.

Паранеопластический синдром встречается у 10% больных. Он может быть первым проявлением еще скрытой болезни, и в некоторых случаях приводит организм к гибели. С другой стороны, он может замаскировать клинические проявления самой опухоли и помешать её ранней диагностике и своевременному началу терапии.

Опухолевые антигены

Существование в опухолях антигенов, способных вызвать иммунный ответ организма, доказано в экспериментах на животных. Их общепринято делить на две категории:

- опухоеспецифические антигены и
- тканеспецифические антигены.

Тумореспецифические антигены обнаруживаются только в опухолевых тканях, тканеспецифические антигены определяются, кроме того, и в некоторых нормальных клетках.

В основе процесса малигнизации клетки лежит изменение её генома.

Тумореспецифические антигены кодируются генами, «молчащими» в норме во взрослом организме. Опухолевая трансформация клетки ведет к дерепрессии генов, отвечающих за синтез этих антигенов. Тумореспецифические антигены хорошо распознаются специфическими цитотоксическими Т-лимфоцитами и являются основной мишенью иммунной атаки организма против опухоли.

Ярким примером таких опухоеспецифических антигенов являются антигены в опухолях, индуцируемых химическими канцерогенами, причем в каждом случае эти антигены уникальны, что подчеркивает уникальность изменения генома под влиянием различных химических канцерогенов. Тканеспецифические антигены синтезируются и экспрессируются как на клеточной мембране опухолевых клеток, так и на мембране их здоровых аналогов.

Так, обычные меланоциты и клетки меланомы (меланома - одна из наиболее злокачественных опухолей кожи) экспрессируют тирозиназу. Пептиды - производные тирозиназы, представлены на клеточной мембране как нормальных меланоцитов, так и на мембране клеток меланомы, молекулами МНС I класса, которые могут распознаваться специфическими Т-лимфоцитами. Эти Т-лимфоциты могут разрушать не только меланоциты опухолей, но и здоровые меланоциты. Такое явление, по-видимому, лежит в основе возможности спонтанной регрессии меланомы, которая часто сопровождается появлением депигментации здоровых участков кожи больных меланомой.

Важная роль цитотоксических Т-лимфоцитов в уничтожении злокачественных клеток при меланоме подтверждается фактом достаточно успешной иммунотерапии этого вида опухоли, поскольку при такой терапии используются активированные Т-лимфоциты самого больного.

Практически важно следующее: опухоеспецифические антигены способны провоцировать иммунный ответ организма, в то время как другие опухолевые антигены этим свойством, как правило, не обладают. С этим типом опухолевых антигенов несомненно связаны будущие успехи иммунотерапии, второй тип антигенов (тканеспецифические или опухолеассоциированные) по вышеизложенным причинам в иммунотерапии использован быть не может.

Инвазия тканей и метастазирование

Инвазия и метастазирование - кардинальные признаки злокачественной опухоли. Они являются основной причиной гибели больных раком. Ежедневно миллионы опухолевых клеток попадают в лимфу и кровотоки, но лишь немногие из них способны вызвать метастазы.

Процесс метастазирования зависит от свойств первичной опухоли, клеточный состав которой неоднороден по генотипическим и фенотипическим признакам, и от реактивности организма - носителя опухоли. Способность злокачественной опухоли к метастазированию основана на:

- инфильтрирующем росте с инвазией в лимфатические и кровеносные сосуды,
- слабой связи между опухолевыми клетками,
- на благоприятной биохимической ситуации в тканях для приживания ракового эмбола.

Каскад метастазирования включает в себя четыре стадии:

1. Отделение опухолевых клеток от основного опухолевого узла и внедрение в экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ). Инвазия ткани.
2. Проникновение опухолевых клеток в просвет сосудов (пермеация) и агрегация с другими метастазирующими опухолевыми клетками. Распространение клеток по лимфатическим и кровеносным сосудам (раковая эмболия).
3. Фиксация опухолевых клеток на интима сосудов капиллярного типа с образованием тромба.
4. Переход из кровеносных и лимфатических сосудов в прилегающую ткань. Приживание и размножение клеток (экстравазкулярная пролиферация), индукция ангиогенеза. Формирование метастаза (вторичного опухолевого узла).

Отделение клеток от первичного опухолевого узла способствуют определенные особенности их злокачественного фенотипа. Опухолевые клетки обладают большой вариабельностью в плане контактов со своим микроокружением. В зависимости от своих потребностей они могут ослаблять или усиливать эти контакты, что в первую очередь, связано с их возможностями экспрессии молекул адгезии на собственной мембране, на клетках эндотелия сосудов и на ЭЦМ, с которыми они вступают в контакт при своем передвижении. В культуре ткани здоровые клетки растут в форме монослоя, что объясняется

наличием контактного торможения. Опухолевым клеткам не свойственно контактное торможение, и для своего роста они не нуждаются в подложке. В процессе роста в культуре они наползают друг на друга. Между опухолевыми клетками уменьшены силы сцепления, и в лабораторных условиях для их разъединения стеклянной палочкой во взвеси требуется меньшая сила, чем для разъединения культуры неопухолевых клеток.

Из молекул адгезии особенно важным в этом плане является семейство кадгеринов. Эпителиальные E-кадгерины осуществляют специфическую адгезию эпителиоцитов друг с другом. В некоторых опухолях, включая аденокарциному толстого кишечника и молочной железы, экспрессия E-кадгеринов снижена, что, вероятно, и обуславливает снижение способности клеток прикрепляться друг к другу. Это облегчает их отделение от первичной опухоли и проникновение в окружающие ткани (инвазию).

Проникнув в ЭЦМ, опухолевые клетки должны прикрепиться к компонентам этого матрикса. На мембране опухолевых клеток обнаружена высокая плотность рецепторов к элементам ЭЦМ, в первую очередь, к ламинину и фибронектину. В карциномах молочной железы и толстого кишечника существует прямопропорциональная зависимость между способностью опухолевых клеток к инвазии и метастазированию и количеством рецепторов к ламинину и фибронектину. В процессах прикрепления опухолевых клеток к ЭЦМ участвуют также интегрины и другие молекулы адгезии.

Процессы рецептор-зависимой адгезии не являются специфичными, клетки опухоли используют любые возможные способы передвижения, которые предоставляет им их злокачественный фенотип. В норме способностью эмиграции за пределы сосудов и свободного перемещения (локомоции) по элементам ЭЦМ обладают только лейкоциты и макрофаги. Изменение генотипа опухолевых клеток дает им преимущества в плане локомоции, что реализуется в феноменах инвазии тканей и метастазировании.

После прикрепления к ЭЦМ опухолевые клетки должны обеспечить себе пути дальнейшего передвижения. Инвазия ткани сопровождается энзиматическим разрушением компонентов ЭЦМ. «Расчищая себе дорогу», опухолевые клетки секретируют плазмин, расщепляющий фибрин, и протеолитические ферменты. Возможно, что такие клетки хозяина, как фибробласты и макрофаги, участвуя в борьбе с опухолью и секретируя протеазы, облегчают протеолиз ЭЦМ. В опухолях баланс между протеазной и антипротеазной активностями сдвинут в сторону первой.

В опухоли идентифицировано три типа протеазной активности: сериновые протеиназы, цистеиновые протеиназы и металлопротеиназы, в том числе коллагеназу IV типа. Мишенью для этого типа протеиназ служит коллаген базальных мембран, являющийся в норме серьёзным барьером для выхода крупных белковых частиц и в особенности клеток за пределы сосудов микроциркуляторного русла. Повышение проницаемости сосудистых базальных мембран и их разрушение, вызванное коллагеназой IV типа, может значительно облегчить переселение опухолевых клеток в ткани.

Катепсин D участвует в процессах деградации ЭЦМ. Мишенями для катепсина D служат различные субстраты, включая фибронектин, ламинин и белок

сердцевины протеогликанов. Продукты гидролиза протеогликанов и коллагена обладают также и ростовыми свойствами, ангиогенетической и хемотактической активностью. Хематтрактанты, в свою очередь, обладают способностью усиливать миграцию опухолевых клеток в ЭЦМ.

Таким образом, можно предположить, что процесс становления злокачественной опухоли включает в себя одновременное содружественное существование нескольких феноменов: инвазия тканей и метастазирование происходит параллельно увеличению массы опухоли за счет ее роста. Такая опухолевая экспансия сопровождается разрушением тканей, окружающих злокачественную опухоль, и созданием сети сосудов.

Попав в кровоток, опухолевые клетки становятся особенно уязвимыми перед системой иммунного надзора. Особенно важной в этом плане является защита, осуществляемая натуральными киллерами. Именно они предупреждают гематогенное распространение опухолей. В кровотоке опухолевые клетки имеют тенденцию агрегировать между собой и с тромбоцитами, и в этом случае агрегации клеток предшествует клеточная адгезия, осуществляемая за счет образцов рецепторов для опухоли и для клеток крови.

Образование агрегатов опухолевых клеток с тромбоцитами усиливает их выживаемость и их дальнейшую имплантацию. Для прилипания к эндотелию сосудов опухолевые клетки используют экспрессируемые ими молекулы CD44, в норме экспрессируемые на нормальных лимфоцитах (рецепторы одомашнивания). Существуют доказательства того, что эти рецепторы используются опухолевыми клетками для образования метастазов рака толстой кишки и других видов рака.

Механизмы органотропизма опухолей. Переход раковых клеток из кровеносных сосудов в прилегающие ткани и образование метастазов в определённых органах (т.н. «излюбленных» метастазов) свидетельствует о наличии особых механизмов органотропизма опухолей. Несмотря на то, что точная локализация гематогенных метастазов в каждом конкретном наблюдении не может быть предсказана, существуют следующие основные представления, объясняющие органотропизм раковых опухолей:

- опухолевые клетки могут экспрессировать молекулы адгезии преимущественно к эндотелию сосудов, кровоснабжающих конкретные органы-мишени;
- в органах-мишенях могут продуцироваться хематтрактанты, которые обладают способностью привлекать определённые опухолевые клетки;
- в органах-мишенях может быть неподходящее для опухолевых клеток микроокружение (например, наличие повышенного содержания протеиназ, препятствующих становлению опухолевых колоний).

Молекулярная генетика метастазирования. Известно, что различные типы опухолей обладают неодинаковой скоростью метастазирования, что очень важно для предоперационного и постоперационного прогноза у больных злокачественными опухолями. Сформировавшаяся опухоль состоит из неоднородных по многим параметрам клонов. Эту неоднородность связывают с наличием на мембране опухолевых клеток, принадлежащих к разным клонам, различных молекул МНС-1 (главного комплекса гистосовместимости первого

класса).

В эксперименте такая неоднородность была установлена на клетках меланомы у мышей. Были обнаружены два вида белков МНС, кодируемых различными генами (**H-2D** и **H-2K**), экспрессируемыми на клеточную мембрану. **H-2D** обеспечивают малую доступность опухолевых клеток к иммунному распознаванию, в то время как **H-2K** обладают сильной иммуногенностью. Характерные для мышиной меланомы метастазы в легкие состоят преимущественно из клеток, на мембране которых были экспрессированы продукты генов **H-2D**, обладающих меньшей антигенностью по сравнению с продуктами генов **H-2K**. Практически только они благодаря своей иммунологической маскировке смогли избежать гибели от Т-эффекторных лимфоцитов в кровотоке и «добраться» до ткани легких.

Выделение из раковых опухолей клеток, обладающих сильной иммуногенностью и создание на их основе противораковых вакцин, может иметь определенные перспективы для их применения в клинических условиях.

Другими важными проблемами молекулярной генетики метастазирования являются изучение факторов, облегчающих метастазирование. Они возникают и усиливаются в результате прогрессирующего изменения генома опухолевых клеток.

Факторами, облегчающими метастазирование, являются:

- экспрессия опухолевыми клетками на их мембране адгезивных молекул, способствующих метастазированию;
- секреция протеаз;
- торможение антипротеазных активностей молекул ЭЦМ, окружающего опухоль.

Итак, на каждом из этапов опухолевой прогрессии опухоль приобретает и необратимо закрепляет за собой **новые фенотипические черты**, позволяющие ей наращивать собственную массу, давать метастазы и уходить от контролирующих и сдерживающих ее рост возможностей организма (таблица 4).

Автономность опухолевого роста

По мере прогрессии опухоли снижается ее чувствительность к химиотерапии, а также к соответствующей гормональной терапии. Снижается чувствительность и менее эффективной становится лучевая терапия. В значительной степени это объясняется тем, что опухоль, возникшая из одного клона клеток, по мере ее прогрессии становится поликлоновой.

Дополнительные мутации, возникающие в ходе онкогенеза, дают опухолевым клеткам преимущества в плане роста, и эти преимущества закрепляются.

Происходит селекция клеток с высокой стратегией выживания. Опухолевая клетка приобретает автономность вследствие утраты способности воспринимать информацию, либо перестает передавать её своим органоидам, либо она не обладает механизмами для реализации информации.

Таблица 4

Фенотипические изменения злокачественных опухолей	
Свойства опухолей	Признаки фенотипических изменений
Усиленная пролиферация.	<ul style="list-style-type: none"> • Автономный рост. • Отклонения в контроле клеточного цикла. • Усиление ответа на факторы и гормоны роста. • Утрата ответа на ингибиторы роста и контактного торможения
Уклонение от контроля иммунной системы.	<ul style="list-style-type: none"> • Антигенные изменения и маскировка некоторых поверхностных антигенов. • Выработка молекул—антагонистов иммунного ответа.
Инфильтрирующий рост (инвазия тканей и стромы).	<ul style="list-style-type: none"> • Экспрессия молекул адгезии к элементам экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и прикрепление к ЭЦМ. • Секреция протеолитических энзимов (коллагеназы IV типа). • Потеря клеточного сцепления.
Повышенная способность проникать в лимфатические и кровеносные сосуды и покидать их.	<ul style="list-style-type: none"> • Усиление подвижности раковых клеток. • Распознавание эндотелиальных белков и белков цитоскелета с помощью специальных рецепторов. • Секреция коллагеназы IV типа и других протеолитических энзимов.
Формирование метастазов.	<ul style="list-style-type: none"> • Прилипание и плотное прикрепление к элементам ЭЦМ. • Тропизм по отношению к метастазируемой ткани.
Обеспечение себя микроциркуляцией.	Выработка фактора ангиогенеза опухолей.
Устойчивость к химиотерапии.	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение метаболизма лекарств. Инактивация химиопрепаратов. • Увеличение синтеза энзимов, разрушающих лекарства • Усиление выведения лекарства. • Усиление репарации ДНК опухолевых клеток, поврежденной лекарством.

Основными механизмами автономности опухоли являются:

- продукция опухолью для себя факторов роста, рецепторов к факторам роста, обеспечивающих свой собственный рост изнутри;
- уменьшение продукции опухолью кейлонов - ингибиторов факторов роста (в опухолевой ткани уровень кейлонов снижен в 20 - 30 раз по сравнению с уровнем кейлонов в здоровой ткани);
- способность опухоли организовать свое собственное микроокружение. В первую очередь это относится к новообразованному питающей ее сосудистой сети. Сама опухоль и ее преобразованное микроокружение продуцируют фактор ангиогенеза опухолей (фактор роста сосудов);
- слабо выраженная антигенность опухоли, позволяющая ей уклоняться от иммунного распознавания организма.

Автономность или независимость опухоли от организма относительная, особенно это касается гормонопродуцирующих и гормоночувствительных опухолей. Опухолевые клетки получают из кровотока различные питательные вещества, в частности, столь необходимые для обеспечения собственного роста опухоли глюкозу и аминокислоты. Однако дефицит этих веществ в целом организме связан не с местным, а с системным действием опухоли.

Системное действие опухоли на организм и симптомы «опухолевой болезни»

Опухолевые клетки ведут паразитарный образ жизни, они катастрофически опасны для организма. Доброкачественные и злокачественные опухоли проявляются рядом осложнений, ведущих организм к гибели. Для всех злокачественных заболеваний характерны общие симптомы, которые связаны с местным и с системным действием опухоли. Последнее во многом перекликается с клиническими проявлениями острофазового ответа. Наиболее часто встречаются следующие осложнения:

1. Сдавление прилежащих тканей и нарушение функции органов.
2. Некрозы в опухолях, резорбция продуктов тканевого распада и развитие эндотоксикоза.
3. Продукция опухолевыми клетками различных биологически активных веществ и гормонов с развитием паранеопластических синдромов.
4. Продукция гормонально-активными опухолями гормонов и развитие разнообразных синдромов гиперфункции с характерными осложнениями, опасными для жизни. Например, пептические язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки возникают при синдроме Элисона - Золлингера, обусловленном гастриномой, при которой повышена секреция опухолью гастрина.
5. Опухолевые клетки первичного узла и дочерних метастатических узлов разрушают прилежащие ткани, разъедают кровеносные сосуды. В результате возникают кровотечения, различные по интенсивности и объёму, в том числе и смертельные.
6. Разнообразные иммунные нарушения при злокачественных опухолях приводят к развитию аутоинфекционных осложнений (пневмонии, энтериты, колиты и др.), нередко являющихся непосредственной причиной смерти. Резко возрастает восприимчивость к экзогенным инфекциям, особенно вирусным.
7. Злокачественные опухоли нередко осложняются ДВС-синдромом (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания) вследствие активации коагуляционного каскада. Другое звено патогенеза ДВС связано с токсическим влиянием на сосуды фактора некроза опухолей и его агрегационное действие на тромбоциты. Наиболее часто ДВС-синдром осложняет течение острого промиелоцитарного лейкоза и карциномы простаты.
8. Некоторые виды опухолей имеют свою специфику метаболического действия на организм (таблица 5).

Важнейшие интегральные проявления общего воздействия злокачественной опухоли на организм - раковая интоксикация и раковая кахексия.

Таблица 5

Примеры метаболического действия опухолей на организм

Метаболический эффект	Виды опухолей	Факторы, вызывающие эффект
Анорекция. Кахексия	Различные злокачественные опухоли	Интерлейкин-1. Фактор некроза опухолей α
Лихорадка	Злокачественные лимфомы, другие виды злокачественных опухолей	Интерлейкин-1. Интерлейкин-6
Гиперурикемия. Гиперкалиемия. Гиперфосфатемия	Опухоли кровятворной системы.	Гиперметаболизм. Продукты разрушения опухоли (синдром лизиса).
Гипоксия	Злокачественные лимфомы, другие виды злокачественных опухолей	Лактацидемия

Раковая кахексия. Больные раком, даже не страдающие непроходимостью и другими симптомами, нарушающими нормальное пищеварение, как правило, страдают от резчайшего исхудания за счет уменьшения массы жировой и мышечной ткани. Это состояние называется раковой кахексией или общим истощением, и обычно оно сопровождается выраженной слабостью, анорексией (отказом от еды) и анемией. Причины раковой кахексии неоднозначны, и она отличается от алиментарной кахексии, которая может быть вызвана длительным голоданием. При голодании сначала в весе теряет жировая, а лишь затем мышечная ткань. При раке происходит параллельное уменьшение массы жировой и мышечной ткани.

Установлено, что основной обмен при раке, в отличие от голодания, повышен. Раковая кахексия не может быть объяснена усиленным поглощением опухолью питательных веществ, необходимых для её собственного роста. (Для сравнения: в физиологических условиях процессы роста плода отнюдь не приводят к исхуданию матери, хотя скорость роста плода намного превышает скорость опухолевого роста).

Раковая кахексия не может быть объяснена полностью и снижением аппетита больного и связанным с этим уменьшением поступления в организм пищи. В настоящее время имеются четкие доказательства того, что кахексия при раке является результатом действия на организм определённых растворимых факторов - цитокинов. Цитокины продуцируются как самой опухолью, так и клетками организма в ответ на опухоль.

Важнейшим цитокином, вызывающим раковую кахексию является фактор некроза опухолей α (ФНО- α). Его синоним - кахектин.

В эксперименте на животных симптомы раковой кахексии можно воспроизвести путем введения им ФНО- α , причем без уменьшения их пищевого рациона. Дополнительными факторами, определяющими раковую кахексию, яв-

ляются резкие изменения вкусовых ощущений и нарушение регуляции аппетита у больных раком. Эта проблема, очевидно, связана с влиянием медиаторов ответа фазы на центры, регулирующие аппетит, а также с нарушениями жирового метаболизма.

Получение в чистом виде и расшифровка химической структуры цитокинов, ответственных за возникновение и прогрессирование раковой кахексии, будет способствовать разработке адекватных методов лечения раковой кахексии.

Теории канцерогенеза и общие механизмы опухолевой трансформации клетки

На сегодняшний день существует четыре теории происхождения рака или теории канцерогенеза:

- вирусная,
- теория химического канцерогенеза,
- лучевого канцерогенеза,
- наследственная теория.

Наследственные опухоли, наиболее часто встречающиеся у детей, составляют относительно небольшую группу опухолевых заболеваний. В обширной литературе по онкологии часто встречается фраза: «Причины рака кроются в наших генах».

Экспериментально доказано, что формирование опухоли является много-стадийным процессом, начинающимся с того, как канцероген вирусной, химической или лучевой природы (отсюда название теорий возникновения опухоли) повреждает какой-то важный ген в соматической клетке. В случае наследственных опухолей генетические повреждения передаются через половые клетки. Затем мутантная клетка размножается, и ее потомки являются семейством одного, созданного мутантной клеткой клона. «Опухоли имеют моноклоновое происхождение» - формулировка, точно характеризующая начало опухолевого роста.

Мишенями для действия всех канцерогенных агентов или онкогенных факторов являются следующие варианты генов:

1. Гены, усиливающие рост. Это так называемые протоонкогены - нормальные гены, необходимые для обеспечения обновления и роста клеточной массы организма в те периоды, когда он в этом нуждается. Под влиянием различных мутаций протоонкогены могут превращаться в онкогены. Протоонкогены - доминантные гены, поэтому для клональной опухолевой пролиферации достаточно возникновение одного мутировавшего протоонкогена.
2. Гены, тормозящие рост, или туморосупрессирующие гены, являющиеся рецессивными. Злокачественная опухоль возникает только в случае инактивации или утраты обоих таких генов. К туморосупрессирующим генам относят **Rb-ген**. Утеря обоих аллелей этого гена приводит к злокачественному заболеванию глаза - ретинобластоме (опухоли из ретинобластов - незрелых клеток, предшественников ретиноцитов). Это наследственная опухоль, как правило, встречается у детей. Наследственный дефект обоих аллелей **Rb**-гена - явление чрезвычайно

редкое, если же дефектным является один аллель, то приобретенная мутация второго аллеля с высокой вероятностью может привести к возникновению ретинобластомы, поскольку в этом случае уже утеряно «генное прикрытие» здоровым аллелем.

3. Гены, регулирующие апоптоз. Могут быть как доминантными, так и рецессивными. К таким генам относят:

- мутированный протоонкоген **bcl-2**, в норме ослабляющий апоптоз и способствующий увеличению клеточной популяции,
- мутированный протоонкоген **bax**, в норме способствующий апоптозу,
- нормальный ген **p-53**, который участвует в синтезе продукта онкогена **bax**, и через него тоже усиливающий апоптоз.

Нарушение баланса активности этих трех генов: **bcl-2**, **bax** и **p-53**, влияющих на ход апоптоза является важнейшим фактом, сдвигающим апоптоз в сторону его ослабления и обеспечивающим опухолевым клеткам их «бессмертность». В дополнение к этим классам генов, участвующих в онкогенезе, необходимо назвать гены репарации ДНК. Нарушения в системе этих генов вызывают нестабильность генома, что предрасполагает клетки к генным мутациям, которые дают начало опухолевому процессу.

Рак и наследственность

Сегодня мы не можем дать ответ на вопрос о причинах злокачественных опухолей, и на вопрос об этиологии рака отвечаем следующим образом: «Большое число раков, включая наиболее распространенные формы, связано не только с патогенным влиянием среды, но также и с наследственностью». Роль наследственности не абсолютна, и даже в том случае, когда оба родителя умерли от рака, нельзя однозначно прогнозировать возникновение рака у детей. Существуют три формы рака, связанного с наследственностью:

- наследственно-аутосомные доминантные формы,
- семейные раки,
- аутосомно-рецессивные синдромы, связанные с нарушением репарации ДНК.

Наследственные аутосомно-доминантные формы. Характерны общие черты: на наследственное предрасположение указывают четкий семейный анамнез малораспространенной формы новообразования и/или его фенотипические признаки. К таким опухолям относятся:

- семейная ретинобластома,
- семейный аденоматозный полипоз толстого кишечника,
- синдромы множественных эндокринных опухолей,
- нейрофиброматоз 1 и 2 типов.

При аутосомно-доминантном пути наследование одного единственного мутантного гена в высокой степени повышает риск заболеваемости злокачественной опухолью. Убедительным примером такой формы наследственного опухолевого заболевания является ретинобластома. Приблизительно 40% случаев ретинобластом носит семейный характер. Носители этого гена имеют 10

000-кратный повышенный риск возникновения ретинобластомы обоих глаз. Больные ретинобластомой также имеют повышенный риск заболевания вторичными злокачественными новообразованиями, в частности, остеогенной саркомой. Как уже было сказано раньше, в основе этого опухолевого заболевания лежит утрата туморосупрессивных генов.

Другим примером является семейный аденоматозный полипоз толстого кишечника, который характеризуется высокой степенью риска заболевания раком толстого кишечника. Лица, наследующие мутации аутосомно-доминантным путем уже при рождении или же вскоре после рождения имеют множественные аденоматозные полипы толстого кишечника и фактически в 100% случаев к 50 годам заболевают карциномой толстого кишечника. К этой же группе доброкачественных наследственных опухолей относятся синдромы множественных эндокринных опухолей (*MEN - Multiple endocrine neoplasia syndromes*) и нейрофиброматоз 1 и 2 типов.

Общие черты, характеризующие такие наследственные формы опухолей:

- Опухоли характеризуются четкой локализацией. Например, при MEN-синдроме 2 типа в опухолевый процесс вовлекаются щитовидная и паращитовидная железы и надпочечники;
- Опухоли каждой из этих групп почти всегда имеют специфические фенотипические маркеры, например, многочисленные доброкачественные новообразования в поражаемой ткани, как это происходит при семейном полипозе или синдроме множественных эндокринных опухолей, или же «кофейные пятна» на коже при нейрофиброматозе 1 типа.
- Как и при других аутосомно-доминантных заболеваниях имеется неполная пенетрантность генов и вариабельность их экспрессии.

Семейные раки. Имеется очевидность связи с семейным анамнезом при невозможности точно проследить роль наследственности в каждом отдельном случае заболевания. К такого рода ракам следует отнести:

- рак молочной железы,
- рак яичников,
- рак толстого кишечника, не связанный с аденоматозным полипозом.

Пути передачи семейных раков не выяснены. Их характерными чертами являются:

- раннее начало,
- опухоли, как правило, встречаются у двух и более ближайших родственников,
- чаще поражаются парные органы (например, молочная железа, яичники),
- для них не характерны предраковые состояния (например, семейный рак толстой кишки возникает без предшествовавшего ему аденоматозного полипоза).

При раках молочной железы и яичников обнаружены мутации *BRCA-1* и *BRCA-2* генов.

Аутосомно-рецессивные синдромы, связанные с нарушением репарации ДНК. Опухолевые процессы выступают и в роли осложнения основной патологии. Например, множественные пороки развития тканей, в том числе и аплазия костного мозга при анемии Фанкони являются главным звеном патогенеза этого синдрома. Однако больные с относительно доброкачественным течением этого синдрома чаще всего погибают от злокачественных опухолей. Опухоли, как правило, резко сокращают продолжительность жизни больного. Примерами таких синдромов, в основе которых лежит нестабильность хромосом, помимо анемии Фанкони, служат:

- пигментная ксеродерма,
- атаксия-телеангиэктазия,
- синдром Блума.

Это аутосомно-рецессивные заболевания, которым свойственны дефекты репарации ДНК. У больных с пигментной ксеродермой отмечается повышенный риск заболеваемости кожными раками в связи с нарушением темновой репарации ДНК в клетках кожи, поврежденной воздействием ультрафиолетовых лучей солнечного света. Больные с атаксией-телеангиэктазией имеют дефекты восстановления ДНК, поврежденной ионизирующей радиацией, и в связи с этим повышенный риск возникновения лимфоидных опухолей. У больных наследственной апластической анемией Фанкони имеется генетический дефект стволовых клеток костного мозга, выражающийся в спонтанном образовании перекрестных сшивок ДНК без их должной репарации.

Если «in vitro» хромосомы здорового человека подвергнуть действию химического агента диоксиэпобутана, то через определенное время можно видеть их восстановление после разрывов, вызываемых этим веществом. В то же время хромосомы больных анемией Фанкони не восстанавливаются после повреждения диоксиэпобутаном «in vitro», причём количество разрывов нитей ДНК соответствует клинической тяжести заболевания. У больных анемией Фанкони повышен риск заболевания лейкозом, а также высока частота возникновения опухолей других тканей. Средняя продолжительность жизни таких больных составляет 22-24 года, и чаще всего они погибают от злокачественных опухолей.

Больные с синдромом Блума чувствительны к повреждению ДНК самыми различными агентами, у них также повышен риск заболеваемости различными формами рака. Они также страдают от тяжелого иммунодефицита и задержки роста.

Вирусный канцерогенез.

Теория вирусного канцерогенеза в основном разработана в экспериментах на животных. Существуют многочисленные доказательства онкогенного влияния некоторых вирусов на животных самого разного уровня их биологической организации, от амфибий до приматов. Что касается человека, то тут мы должны согласиться с тем, что нам известны немногие опухоли человека, вызываемые вирусами. Среди них лимфома Беркитта, вызываемая вирусом Эпштейна-Барра, Т-лейкоз взрослых, вызываемый вирусом HT LV 1 типа, папиллома шейки матки - папилломавирусом человека.

Классификация онковирусов. Все онковирусы делятся на ДНК и РНК-содержащие вирусы.

ДНК-содержащие вирусы животных, такие как аденовирусы, могут вызывать опухоли только в лабораторных условиях. Другие вирусы, например, бычий вирус папилломы, вызывают как злокачественные, так и доброкачественные опухоли у их природных хозяев.

ДНК-содержащие вирусы человека, участвующие в формировании рака человека, можно расклассифицировать на 4 группы:

1. вирусы, вызывающие папилломы (папилломавирусы),
2. вирус Эпштейн-Барра (EBV),
3. вирус гепатита В (HBV),
4. вирус герпеса, вызывающий саркому Капоши (KSHV).

Краткая характеристика отдельных ДНК-содержащих онковирусов
Вирус папилломы человека. Существует около 70 генетически различных вирусов этой группы. Доказана их роль в формировании определенных раков у человека: плоскоклеточной карциномы шейки матки, карцином ротовой полости и гортани. В 85% случаев плоскоклеточной карциномы шейки матки предшествует выраженная цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN), в том числе и «*carcinoma in situ*». Существуют и доброкачественные опухоли (бородавки), вызываемые вирусами папилломы в области гениталий, которые, однако, имеют очень низкий риск малигнизации.

Трансформирующую активность этих ДНК-содержащих вирусов связывают с их внедрением в геном клетки хозяина с последующей интеграцией. Это доказано методом молекулярного анализа клеток. Несмотря на то, что локализация этой интеграции может быть различной, она является случайной для каждого конкретного случая опухоли. Место внедрения вируса в геном клетки стабильно, и это определяет моноклиальное происхождение опухоли.

Вирус Эпштейн-Барра. Это представитель семейства вирусов герпеса участвует в опухолевой трансформации клеток при ряде новообразований:

- африканской форме лимфомы Беркитта,
- В-клеточной лимфоме у иммуносупрессированных и ВИЧ-инфицированных лиц, а также после трансплантации органов,
- болезни Ходжкина,
- назафарингеальной карциномы.

Вирус Эпштейн-Барра инфицирует эпителиальные клетки и В-лимфоциты, соединяясь с их CD21 -рецепторами, тем самым как бы «вовлекая их в бессмертие». Инфекция течет медленно без репликации самого вируса. Один из вариантов этого вируса вызывает доброкачественное заболевание крови - инфекционный мононуклеоз.

Вирус гепатита В. На Дальнем Востоке (в особенности на Тайване) и в Африке обнаружена достоверная корреляция между заболеваемостью вирусным гепатитом и раком печени. Риск заболеваемости раком печени у больных вирусным гепатитом в этих регионах в 200 раз выше по сравнению с неинфицированными пациентами. Особенностью патогенеза этого типа опухоли является высокая пролиферативная активность печеночных клеток, которая позволяет реализоваться дополнительным к мутагенному эффекту

вируса мутациям в геноме печеночных клеток.

РНК-содержащие онкогенные вирусы (онкорнавирусы). Известен только один РНК-содержащий вирус (ретровирус), вызывающий злокачественную опухоль у людей, а именно: острый Т-клеточный лейкоз у взрослых. В Японии и на Карибских островах заболевание носит эндемический характер, спорадические случаи этого заболевания обнаружены во всех районах мира. Подобно вирусу иммунодефицита человека (**HTLV-3**), **HTLV-1** имеет тропизм к $CD4^+$ клеткам. Они являются главной клеточной мишенью для опухолевой трансформации. Этот вид лейкоза развивается приблизительно в 1% случаев у инфицированных лиц после длительного латентного периода (от 20 до 30 лет). Помимо лимфолейкоза, **HTLV-1** выявлен при тропическом спастическом парапарезе, а также при некоторых формах увеита и артрита, встречающихся в районах эндемии.

Наследственные механизмы вирусного онкогенеза. В этиологию и патогенез рака вовлечены как ДНК-, так и РНК-содержащие вирусы. Перед тем как перейти к описанию молекулярных основ возникновения злокачественных опухолей необходимо перечислить обозначения тех основных терминов, которые приняты при описании генетики рака.

Протоонкоген (p-onc) - ген, кодирующий нормальные белки, необходимые для роста и дифференцировки клеток.

Клеточный онкоген (c-onc) - продукт активации протоонкогена, кодирующий онкобелки, обеспечивающие высокую митотическую активность опухолевых клеток.

v-onc - онкоген, присутствующий внутри вируса, аналог **p-onc**.

Клеточные протоонкогены впервые были открыты Нобелевскими лауреатами Вармусом и Бишопом, которые доказали, что протоонкогены - это очень давно захваченные ретровирусами клеточные нуклеотидные последовательности (кодоны-мотивы, состоящие из триплетов). Эти т.н. «бродячие гены» составляют часть вирусного генома. Став вирусными онкогенами, они вызывают опухолевую трансформацию клеток в эксперименте на животных и неопластическую трансформацию клеток человека «*in vitro*».

Они имеют следующие закрепившиеся за ними названия: **v-sis**, **v-ras**, **v-fos**, **v-myc** и др. Поскольку впервые они были идентифицированы в вирусных генах, то некоторые протоонкогены названы именем их вирусных гомологов. Каждый **v-onc** обозначается тремя буквами. Так, **v-onc**, выделенный из кошачьей саркомы, назван **v-fes** (от *feline* - кошка, + *s* — первая буква слова *sarcoma*). Вирусный онкоген, обнаруженный в обезьяней саркоме, носит на звание **v-sis** (от *simian* - обезьяна). Попав в клетки, они уже называются не вирусными, а клеточными онкогенами и меняют в своем названии первую букву **v (virus)** на букву **c (cell** - клетка).

В опухолях человека обнаружено около 40 онкогенов, но не все они являются аналогами вирусных онкогенов. В спонтанно развивающихся опухолях человека большинство онкогенов образуется в результате дополнительных мутаций, которым в высокой степени подвержены активно пролиферирующие клетки. Они имеют уже другие названия (табл. 6).

Существует два основных механизма превращения под влиянием вируса

протоонкогена в клеточный онкоген. Один механизм связан с интеграцией вирусного генома с протоонкогенной последовательностью с последующим структурным изменением клеточного генома и изменением генетического кода клетки хозяина. Этот вариант соответствует механизмам малигнизации под влиянием быстро трансформирующих ретровирусов.

Молекулярный анализ клеток крови, малигнизированных вирусами лейкозов указывает на то, что провирусная ДНК всегда «вставлена» в клеточный протоонкоген. Второй механизм, связан со вставкой но уже сильного вирусного промотора рядом с протоонкогеном, ведущей к увеличению экспрессии этого протоонкогена. Так действуют медленно-трансформирующие вирусы (ретровирусы), которые не содержат вирусный онкоген, но зато они содержат несколько типов генов, предназначенных для своих разных жизненных целей. Так, ген *gag* кодирует сердцевину вирусного белка, ген *pol* кодирует обратную транскриптазу, а *env* кодирует оболочку белка.

В дополнение к этим генам ретровирусы обладают промоторными последовательностями, необходимыми для их собственной репликации. Они называются областями длительного повтора (**Long terminal repeat units - LTR**). Эти постоянно включающие гены промоторные единицы, оказавшись рядом с протоонкогенами, трансформируют последние в онкогены. Последние отличаются от протоонкогенов тем, что в отсутствие нормальной регуляции находятся в состоянии повышенной экспрессии.

Такой вариант трансформации протоонкогена в онкоген заканчивается усилением продукции белка, кодируемого протоонкогеном. Этот инсертный механизм активации протоонкогенов соответствует малигнизации, вызываемой медленно действующими ретровирусами. В этом случае опухоль развивается медленно, поскольку прикрепление промоторной последовательности (**LTR**) к определенным генам и их активация (усиление амплификации, гиперэкспрессия) происходит наугад, случайно и не носит постоянного характера.

Еще Вармус и Бишоп высказали гипотезу о том, что в ходе эволюции ретровирусы при заражении клетки хозяина захватили регуляторные последовательности этих клеток для собственной репликации. Проникнув в клетку и возвращая ей эти последовательности, вирус утрачивает способности к саморепликации, а его репликационные способности поступают в распоряжение клеточных генов, что приводит к увеличению ростовых клеточных способностей.

Механизмы превращения протоонкогенов в онкогены (варианты генных мутаций):

1. Точковые мутации, при которых происходит замена одних пуриновых или пиримидиновых оснований на другие.
2. Амплификация - увеличение числа генных копий, и его продукта.
3. Транслокации генов, в ходе которой частички одной хромосомы переносятся на другую хромосому. Транслокации могут быть реципрокными, и тогда происходит обмен нуклеотидными последовательностями между двумя различными хромосомами. Результатом транслокации может стать образование гибридных генов («сливных» генов) и как следствие - их аномальных продуктов со свойствами онкобелков.

4. Делеция или утрата антионкогенов, которая приводит к перевесу эффекта онкогенов.

Хотя опухоли человека редко связаны с инфицированием ретровирусами, тем не менее они содержат онкогенные ДНК-последовательности. Это было показано в опытах с трансфекцией (внесением) генов в клетки «*in vitro*». Если ДНК, выделенную из злокачественной опухоли человека, перенести в культуру мышинных фибробластов, последние приобретают некоторые свойства опухолевых клеток. Более того, многие из этих трансформирующих последовательностей превращаются в гомологи *ras*-протоонкогенов. Таким образом, спонтанно возникающие опухоли содержат трансформирующий фактор, и это не что иное, как онкогены. Помимо вирусных онкогенов из клеток опухолей выделены и не связанные с вирусами новые трансформирующие последовательности, например *c-erb B-2* и другие (табл. 6).

Роль хромосомных перестроек в онкогенезе. Протоонкогены активируются двумя типами хромосомных перестроек: **транслокацией и инверсией**, из них более часты хромосомные транслокации. Транслокации могут активировать протоонкогены двумя способами: перемещением и слиянием (рекомбинацией). Регуляторные промоторные (**LTR**) последовательности, которые находятся на одной из участвующих в транслокации хромосом, перемещаются на другую хромосому, где картированы гены, участвующие в синтезе определенного белка. Такая транслокация заканчивается усиленной продукцией белка, кодируемого «подстёгнутым» геном. Подобного типа транслокации часто обнаруживаются в опухолях из лимфоидной ткани.

Таблица 6

Некоторые протоонкогены, механизмы их активации, онкобелки и связанные с ними злокачественные опухоли

Категория белка	Протоонкогены	Механизмы трансформации	Вид опухоли
Тромбоцитарный фактор роста	<i>sis</i>	Гиперэкспрессия	Астроцитомы
Фактор роста фибробластов	<i>hst-1</i> <i>int-2</i>	Гиперэкспрессия Амплификация	Рак желудка Раки мочевого пузыря и молочной железы. Меланома
Рецепторы эпидермального фактора роста	<i>erb-1</i> <i>erb-2</i>	Гиперэкспрессия Амплификация	Рак лёгких Раки мочевого пузыря, яичников, лёгких, желудка
Рецепторы колониестимулирующего фактора	<i>fms</i>	Точковая мутация	Лейкоз
GTP-связывающие белки	<i>ras</i>	Точковая мутация	Многие виды рака. Лейкозы
Нерецепторные белки	<i>abl</i>	Транслокация	Хронический миелолейкоз Острый лимфобластный лейкоз
Активаторы транскрипции	<i>myc</i> <i>N-myc</i>	Транслокация Амплификация	Хронический миелолейкоз Нейробластома, мелкоклеточный рак лёгких
Циклины	Циклин Д	Амплификация	Раки молочной железы, печени, пищевода
Циклин-зависимая киназа	<i>CDK-4</i>	Амплификация или толчковая мутация	Глиобластома, меланома, некоторые саркомы

Так, при лимфоме Беркитта, являющейся примером такой транслокации, сегмент, содержащий *c-myc*, перемещается с 8-ой хромосомы на сегмент **14q**, где находится ген синтеза тяжелых цепей иммуноглобулинов.

При втором варианте транслокации, характерном для хронического миелолейкоза и острого лимфолейкоза, гены, находящиеся на различных хромосомах, рекомбинируют (сливаются), и образуется новый гибридный ген. Примером служит транслокация 9-22, при которой протоонкоген *c-abl* с 9-ой хромосомы перемещается в область *bcr* на хромосоме 22. Гибрид (*c-abl-bcr*) обладает тирозиназной активностью, подталкивающей клетку к митозу. При разных типах лейкозов этот белок Абельсона существует в различных, отличающихся по молекулярному весу, формах. Это может объяснить разный патогенез и клинику хронического миелоцитарного и острого лимфобластного лейкозов.

Химический канцерогенез.

История химического канцерогенеза связана с клиническими наблюдениями английского доктора сэра Персиваля Потта, впервые описавшего рак мошонки у трубочистов. Его описание относится к 1774 году. В 1915 году японские исследователи Ямагива и Ичикава вызвали в эксперименте рак кожи у кроликов путем втирания в кожу уха подопытных кроликов экстракта каменноугольной смолы. Была доказана связь некоторых форм рака (лёгких, мочевого пузыря) с курением и с профессиональными вредностями (рак мочевого пузыря у лиц, занятых в производстве анилиновых красителей). В настоящее время предполагают, что некоторые пищевые вещества, употребляемые в повышенных количествах (жиры), также могут иметь отношение к возникновению раков, в первую очередь, такой локализации, как толстый кишечник, молочная железа, простата и в меньшей степени - поджелудочная железа.

Стадии химического канцерогенеза. Общепринято считать, что химический канцерогенез протекает в две стадии: **инициации и промоции**. Инициация является результатом непосредственного контакта обязательного канцерогена с клеткой, который ведет к мутациям и стойкому необратимому изменению клеточного генома. Не все инициаторы обладают мутагенными свойствами, однако корреляция между канцерогенностью и мутагенностью достаточно высока. Существует так называемый тест Эймса, который основан на способности химических веществ вызывать мутации у сальмонеллы мышинного тифа. От 70 до 90% химических веществ, подозреваемых в канцерогенности, «засвечивают» себя в этом тесте, и поэтому он часто употребляется в качестве скрининг— теста при определении канцерогенности химических веществ. Однако целый ряд мутагенных веществ не обладает канцерогенностью **«in vitro»**, но обладает ею **«in vivo»**. Экспериментально доказано, что мутации, вызванные различными химическими канцерогенами, часто приводят к активации *ras*-протоонкогенов и инактивации гена апоптоза *p-53*. Причем на стадии инициации для индукции химической опухоли достаточно появление лишь единичной мутировавшей клетки.

Однако для воспроизведения «химической опухоли» в эксперименте недостаточно одной инициации. Следующая стадия химического канцерогенеза— стадия промоции. Промоторы или «толкachi» - это химические вещества, обладающие ростовыми свойствами и способствующие пролиферации инициированных клеток. Являясь сильными митогенами, промоторы способствуют возникновению дополнительных мутаций в активно пролиферирующих клетках. По этой причине хроническое воспаление, сопровождающееся гибелью клеток и одновременным их усиленным новообразованием, является фактором риска в плане возникновения опухолевого процесса. В эксперименте в качестве промоторов часто используют фоболовые эфиры. Естественными промоторами в организме являются вещества стероидной природы - половые гормоны и желчные кислоты.

Характеристика химических канцерогенов и инициация канцерогенеза. По своему происхождению химические вещества, вызывающие канцерогенез, могут быть природными и синтетическими, а также экзогенными и эндо-

генными. Последние, как правило, выполняют роль промоторов.

Полициклические ароматические углеводороды - наиболее сильные канцерогены. К ним относятся 3,4- бензпирен, обнаруженный впервые как продукт перегонки каменного угля. Он и послужил причинным фактором описанного Персивалем Поттом рака мошонки у трубочистов, поскольку содержался в саже, которая попадала в складки мошонки мальчиков, занимавшихся в детстве чисткой каминных дымоходов. Рак возникал у них гораздо позже, много лет спустя, когда мальчики-трубочисты достигали зрелого возраста. Полициклические углеводороды содержатся в отходах табака и, в первую очередь, повинны в возникновении рака легких и мочевого пузыря у курильщиков.

Эксперименты по изучению связи между структурой и эффектом канцерогенных веществ показали, что последние содержат области, усиливающие или ослабляющие их канцерогенность. В лабораторных условиях был получен очень сильный представитель этого класса канцерогенов, называемый диметилбензантраценом (ДМБА). Он и метилхолантрен наиболее часто употребляются в лабораториях для изучения химического канцерогенеза на животных. Полициклические углеводороды обладают местным действием, индуцируя злокачественные опухоли в месте их аппликации (кожные опухоли). Инъекционные подкожно, они могут вызвать саркому, а при введении в органы - местный рак. Обладают они и общерезорбтивным действием, вызывая опухоли в отдаленных от места поступления канцерогена органах.

Ароматические амины и азокрасители. Вещества этой природы обладают органотропизмом. Длительное скормливание крысам азокрасителей и ароматического амина - ацетиламинофлуорена вызывает гепатоцеллюлярную карциному, но не рак желудочно-кишечного тракта. Бета-нафтиламин связан с возникновением рака мочевого пузыря у людей. Эта связь была установлена где-то в 50-е годы XX века. Было замечено, что у лиц, занятых в производстве этого красителя, имеется 50-кратный риск заболеваемости раком мочевого пузыря.

Некоторые азокрасители, используемые для окраски пищевых продуктов (маргарина), такие, как азобензол масляный желтый, способны вызвать рак печени. В настоящее время во многих государствах применение их в пищевой промышленности запрещено.

Канцерогены, встречающиеся в природе. Среди известных нам химических канцерогенов, вырабатываемых растениями и микроорганизмами, потенциальным печеночным канцерогеном является афлатоксин В1, продуцируемый некоторыми штаммами грибка Аспергилус флавус. Афлатоксин содержится в земляных орехах. В Африке и на Дальнем Востоке, где земляные орехи наиболее часто употребляются с пищей, обнаружена корреляция между их употреблением и раком печени. Фактором, который способствует развитию рака печени в этих регионах, служит также инфицирование населения вирусом гепатита В. Оба этих фактора (афлатоксин и вирус) действуют содружественно, именно эта «пара» повинна в возникновении рака печени.

Нитрозамины и амиды имеют отношение к возникновению рака желудка у человека. При перегрузке организма нитратами, содержащимися в больших ко-

личествах в мясных консервах, под влиянием бактерий желудка образуются канцерогенные нитриты. Из других потенциальных канцерогенов следует назвать следующие:

- асбест, приводящий к пневмокониозу - асбестозу и в последующем к возникновению бронхогенного рака лёгких, мезотелиомы и рака желудка;
- винилхлорид, имеющий определённое отношение к возникновению такой редкой опухоли, как гемангиосаркома печени;
- мышьяк, при загрязнении которым окружающей среды возрастает частота раков кожи;
- хром и никель, содержащиеся в промышленных отходах, имеют отношение к возникновению рака лёгких.

Промоторы химического канцерогенеза. Концепция двустадийного канцерогенеза была предложена Беренблумом в 1940 году, а ее обоснованию послужили следующие экспериментальные и жизненные наблюдения. Как уже было сказано, продукты, содержащиеся в каменноугольной смоле и в сигаретном дыме, претендовали явно на роль инициаторов канцерогенеза. История же «открытия» промоторов начинается с наблюдений итальянского монаха Рамадзини, который еще в 1700 году написал трактат о повышенной частоте заболеванием рака молочной железы у монахинь. Уже в то время он сделал вывод о том, что отсутствие беременностей и кормления детей грудью являлось возможной причиной заболевания раком молочной железы у монахинь. Проконтролировать эффекты промоторов чрезвычайно сложно, поскольку это нормальные метаболиты. Как оказалось, к ним относятся половые гормоны и желчные кислоты.

В эксперименте было доказано, что эстрогены вызывают рак печени у животных. Кроме того, длительное применение гормонального препарата диэтилstilбэстрола женщинами во время менопаузы по-видимому имеет отношение к раку эндометрия.

О роли жёлчных кислот в возникновении рака толстой кишки свидетельствует доказанная в эксперименте на животных и выявленная статистически-популяционным методом связь между высоким потреблением жирной пищи и возникновением рака. Жирная пища для её эмульсации и последующего всасывания требует повышенной секреции печени желчи. Входящие в состав желчи жёлчные кислоты (особенно вторичные жёлчные кислоты, образующиеся в кишечнике) обладают промоторным эффектом. Поэтому перегрузка организма пищевыми жирами с последующим увеличением концентрации жёлчных кислот в просвете толстого кишечника, а также длительные запоры, удлиняющие время контакта жёлчных кислот с кишечным эпителием, могут способствовать малигнизации слизистой кишечника и возникновению аденокарциномы.

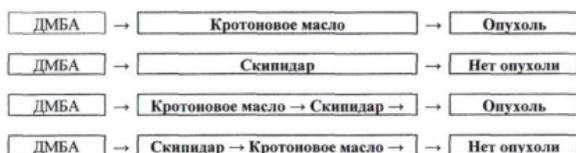
Уменьшение содержания жёлчных кислот может быть достигнуто с помощью употребления в пищу грубых пищевых волокон. Их антипромоторное действие связано с регулярным опорожнением кишечника и таким способом сокращению времени метаболизма жёлчных кислот в кишечнике и их контакта с клетками кишечного эпителия.

Двухстадийный химический канцерогенез был изучен на животных с при-

менением в качестве инициатора сильного канцерогенного вещества диметилбензантрацена (втирание ДМБА в кожу животного) и с использованием кротонного масла, содержащего форболовые эфиры, в качестве промотора. Только такой порядок использования указанных химических веществ (сначала инициатор, а затем - промотор) мог обеспечить возникновение злокачественной опухоли в эксперименте. Если же после нанесения ДМБА на кожу животного нанести в ту же область скипидар, разрушающий клетки кожи, а потом промотор, то опухоль не возникает, т.к. скипидар разрушает иницированные ДМБА клетки (таблица 7).

Таблица 7

Схемы опытов, иллюстрирующие двухстадийный канцерогенез
Механизмы химического канцерогенеза.



Исключая немногие прямо действующие алкилирующие и ацетилирующие агенты (к первым относят некоторые противоопухолевые препараты), большинство канцерогенных веществ нуждается в дополнительной метаболической активации для превращения их в истинные канцерогены. В то же время существуют иные пути метаболизма проканцерогенов, поступающих в организм, в ходе которых происходит их детоксикация или инактивация. Важной химической особенностью канцерогенов является повышенная электрофильность. Она объясняется тем, что *K*-области канцерогенов (от нем. *der Krebs* - рак), которыми они взаимодействуют с клетками-мишенями, бедны электронами и поэтому сами они тяготеют к богатым электронами областям ДНК (области водородных связей). Давно установлено, что мишенью для химических канцерогенов является именно ДНК клетки. Однако канцерогенность различных веществ зависит не только от степени их электрофильности. Перед тем, как потенциальный канцероген достигнет своей мишени, он как всякий ксенобиотик пройдет «печеночный контроль». В печени происходит как активация, так и дезактивация потенциальных канцерогенов, и судьба канцерогена зависит от баланса между этими активирующими и дезактивирующими метаболическими процессами.

Большинство известных канцерогенов метаболизируются **цитохром Р450-зависимыми монооксигеназами** печени. Гены, кодирующие эти ферменты, обладают вариабельностью как в плане продукции ферментов, так и в плане их активности. От них зависит чувствительность организма к метаболизируемым веществам (в частности, к **3,4-бензпирену**, содержащемуся в сигаретном дыме). У 10% белого населения имеется высокоиндуцибельная форма фермента, участвующего в метаболизме **3,4-бензпирена**. Активность этого фермента повышается

с увеличением числа выкуриваемых сигарет, что ведет к повышенному образованию метаболизирующихся субстратов, обладающих высокой канцерогенностью.

Большинство поступающих в организм потенциальных и облигатных химических канцерогенов после «контроля» монооксигеназами печени подвергается в дальнейшем, как и другие ксенобиотики, реакциям конъюгации с глюкуроновой и серной кислотами. У человека глюкуронидированная нетоксичная форма **β -нафтиламина** при его экскреции с мочой может расщепляться содержащейся в моче специальной формой глюкуронидазы с образованием высокоэлектрофильных метаболитов, вызывающих рак мочевого пузыря.

Итак, после поступления канцерогенов в организм они проходят контрольную систему монооксигеназного окисления в печени с образованием высорореакционных метаболитов. Происходящие в печени реакции гидроксирования, деметилирования, восстановительного расщепления и ацетилирования имеют различные пути метаболизма в зависимости от того, какие молекулы восстанавливаются, гидроксилируются или расщепляются. Поэтому проканцерогены в печени могут превратиться в канцерогены или же, наоборот, утратить свои канцерогенные способности.

Следующий этап образования парных соединений с глюкуроновой или серной кислотами ведет к детоксикации опасных молекул. Однако, пример с индукцией рака мочевого пузыря бета-нафтиламином, показывает, что дальнейшие метаболические превращения потенциально неопасных печеночных метаболитов могут спровоцировать опухолевый процесс.

Лучевой канцерогенез.

Любые формы лучевой энергии, такие как ультрафиолетовая часть солнечного спектра, ионизирующее излучение в форме α -, β - или γ -частиц, рентгеновское излучение, действие протонов или нейтронов обладает способностью опухолевой трансформации всех видов клеток *«in vitro»*, а также вызывают опухоли у человека и подопытных животных. Прослеживается связь между УФО и раком кожи, описаны профессиональные раки у врачей-рентгенологов и лиц, занятых в атомной промышленности. После атомной бомбёжки в Японии отмечался резкий рост заболеваемости раком молочной железы у женщин, а еще позже лейкозами. Все эти данные, свидетельствующие о связи различных видов излучения с опухолевым процессом, послужили стимулом для изучения этиологии и патогенеза лучевого канцерогенеза, и созданием соответствующей теории канцерогенеза.

Патогенное действие ультрафиолетовых лучей солнечного спектра.

Существует достаточно доказательств того, что УФО является фактором риска в плане возникновения различных злокачественных опухолей кожи: плоскоклеточного рака, базальноклеточной карциномы и меланомы. Степень риска зависит от длины волны ультрафиолетовых лучей, интенсивности экспозиции, количества клеток, поглотивших эти лучи, а также от конституциональных особенностей облученного организма.

Особенно чувствительна к ультрафиолету популяция людей, имеющих светлую кожу и рыжие волосы, не обладающих должной адаптацией кожи к длительному воздействию солнечных лучей. Эти люди имеют повышенный риск заболеваемости раком кожи. К такой категории людей, например, относится австралийское население европейского происхождения. В отличие от аборигенов, переселенцы из Европы избегают загара, поскольку прямое воздействие солнечных лучей на их кожу вызывает не только солнечные ожоги, но и является фактором риска в плане заболеваемости раком кожи. Ультрафиолетовые лучи обладают множеством эффектов в отношении клеток, включая торможение клеточного деления, инактивацию ферментов, вызывают хромосомные и генные мутации, а в соответствующей дозе - даже убивают клетки. Они обладают выраженной канцерогенностью, что определяется их высокой мутагенностью. В основе такой мутагенности лежит свойство ультрафиолетовых лучей формировать пиримидиновые димеры ДНК клетки. Этот тип повреждения ДНК восстанавливается нуклеотидной эксцизией (вырезкой нуклеотидов) специальным ферментом - эксцизионной репарацией с включением последующих репаративных механизмов. Репарация ДНК проходит 5 ступеней:

- Распознавание поврежденной ДНК.
- Вырезка поврежденных участков нитей ДНК в обеих спиральях.
- Извлечение поврежденных нуклеотидов.
- Синтез новых нуклеотидных последовательностей, их вставка взамен вырезанных.
- Сшивка нитей ДНК.

Этот процесс требует участия продуктов около 20 генов. Интенсивная солнечная экспозиция превышает репарационные возможности ДНК, и поэтому поврежденная ДНК полностью не восстанавливается. Это ведет к большим транскрипционным ошибкам и в отдельных случаях может приводить к возникновению злокачественных опухолей.

Клиническим примером связи нарушения репарации ДНК с опухолевым процессом служит такое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, как пигментная ксеродерма. В основе патогенеза этого заболевания лежит нарушения темновой репарации ДНК клеток кожи и слизистых оболочек, поврежденных воздействием ультрафиолетовых лучей солнца. Помимо кожных нарушений в виде сухости и участков пигментации, возникающих после фотоэкспозиции, у этих больных отмечается 2000-кратный риск подверженности злокачественным опухолевым заболеваниям кожи.

Ультрафиолетовые лучи вызывают мутации в протоонкогенах и в опухолюсупрессирующих генах. Обнаружено, что при кожных раках у мышей и у человека особенно важную роль играют мутантные формы генов *ras* и *p-53*. Такого рода мутации служат маркерами повреждений ДНК, вызванных воздействием солнечного света.

Патогенное действие ионизирующей радиации. Канцерогенность рентгеновских лучей, а затем α -, β -, γ - лучей, протонов и нейтронов была установлена почти одновременно с их открытием, поскольку уже пионеры изучения лучевой рентгена страдали раком кожи. Во всем мире горнорабочие, добывающие

радиоактивную руду, страдают раком легких в 10 раз чаще, чем не занятое в этой промышленности население. Взрывы атомных бомб над Японией, катастрофы на ядерных объектах привели к повышению заболеваемости лейкозами, преимущественно хроническим миелоцитарным лейкозом со средним латентным периодом около 7 лет, а также раками различной локализации (молочной железы, щитовидной железы, толстой кишки, легких).

Применение облучения с терапевтической целью, например, лучевая терапия анкилозирующего спондиллита, увеличивает риск развития опухолей в 10-12 раз. Как правило, это лейкозы, возникающие после достаточно продолжительного латентного периода.

В настоящее время установлены определённые иерархические последовательности «лучевых» раков:

- Первое место по частоте возникновения занимают лейкозы. У молодых лиц первое место принадлежит раку щитовидной железы.
- Средней частотой отмечены раки молочной железы, легких и слюнных желез.
- В противоположность этому, в коже, костях и желудочно-кишечном тракте имеется относительная устойчивость к возникновению опухолей, вызываемых радиацией, несмотря на то, что клетки слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта чувствительны к «радиационной гибели».

Однако любой врач, исследуя анамнез больного, должен придерживаться в своих дальнейших умозаключениях следующего правила: «Воздействие ионизирующей радиации может превратить любую нормальную клетку в раковую». Молекулярные основы лучевых раков тесно связаны с различными мутагенными эффектами всех видов ионизирующей радиации. Важную роль при этом играет нарушение баланса между повреждениями ДНК и её репарацией, когда этот баланс сдвигается в сторону повреждения ДНК. Лучевое повреждение, помимо возможности малигнизации клеток, обладает такими свойствами, как сокращение продолжительности жизни облучённого организма, его раннее старение и появление различных врожденных уродств у потомства. Перечисленные признаки являются классическими в плане отдаленных последствий облучения, и все они связаны с повреждением ядерной ДНК.

Онкобелки и их свойства.

Механизмы трансформации нормального генома клетки в его онкопрототип ведут к синтезу такой трансформированной клеткой онкобелков, являющиеся продуктами онкогенов.

Синтез онкобелков является последним звеном в цепи генетических событий, приводящих к формированию опухоли. Именно онкобелки выполняют роль ростовых факторов. Когда мы говорим «опухольный рост» мы имеем в виду постоянное увеличение опухолевой массы. Онкобелки, будучи факторами роста или аналогами рецепторов факторов роста, а также факторами, оказывающими влияние на все этапы клеточного цикла, способствуют постоянному вхождению клетки в митоз и увеличению клеточной массы, составляющей новообразование.

Онкобелки похожи на нормальные продукты протоонкогенов, но их продукция

трансформированными клетками не подчиняется регуляторным влияниям и не зависит от потребностей организма в увеличении клеточной массы.

В физиологических условиях клеточная пролиферация включает в себя следующие фазы или события:

- связывание фактора роста с его специфическим рецептором,
- временную и ограниченную активацию рецепторов фактора роста, что, в свою очередь, активирует белки внутреннего слоя клеточной мембраны, передающие сигналы на цитоплазму,
- передачу полученных цитоплазмой сигналов группой вторичных мессенджеров на ядро,
- активацию ядерных белков, которые инициируют репликацию ДНК и подготовку клетки к митозу (фаза S клеточного цикла),
- вход и продвижение клетки по пути митотического цикла, ведущие к её обязательному делению.

Онкобелками являются белки с измененной функцией, а также нормальные белки, но синтезируемые клеткой в больших количествах. В соответствии с их функциями онкобелки могут играть следующие роли:

- факторов роста,
- рецепторов факторов роста,
- мембранных G-белков, вовлекаемых в передачу ростовых сигналов с клеточной мембраны на цитоплазму,
- вторичных мессенджеров, передающих сигналы с цитоплазмы на ядро и обладающих протеинкиназной активностью (часто это белки с тирозинкиназной активностью),
- ДНК-связывающих белков, вовлекающих ДНК в репликацию с последующим входом клетки в митотический цикл,
- циклинов и циклин-зависимых киназ, наделённых функцией «контрольно-пропускных ворот» (*check points*) при входе клетки в митотический цикл.

МЕХАНИЗМЫ АНТИБЛАСТОМНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА

Механизмы антибластомной резистентности представлены в организме целым рядом биологических феноменов, приобретённых человеком и животными в процессе эволюции и реализующих себя на различных уровнях их организации. Эти механизмы включают в себя специфические и неспецифические реакции организма, предупреждающие возникновение опухоли и противодействующие её развитию и прогрессированию.

Первой линией противоопухолевой резистентности несомненно являются антионкогены. Утрата обоих антионкогенов, как это происходит при ретинобластоме, ведёт к злокачественной опухоли глаза. Противоопухолевым целям несомненно служат гены, кодирующие репарационные ферменты и ликвидирующие поломки ДНК как спонтанной, естественной природы, так и те, что вызываются внешними стимулами. Подобными стимулами могут служить самые разнообразные факторы, действующие на организм извне:

микроорганизмы, в первую очередь, вирусы, химические вещества, ультрафиолетовое и ионизирующее излучение. В отсутствие должной репарации ДНК все они могут стать причиной злокачественной опухоли. Клиническим примером сказанного служит высокий риск заболеваемости раком у лиц с нарушенной репарацией ДНК. Больные пигментной ксеродермой, апластической анемией Фанкони, синдромом Блума и атаксией-телеангиэктазией имеют повышенный риск заболеваемости злокачественными опухолями.

Такие наследственные системы противоопухолевой резистентности, как антионкогены и системы репарации ДНК, являясь «первородными», тормозят возникновение опухоли в организме.

К таким же «превентивным» механизмам защиты организма от злокачественных опухолевых заболеваний можно отнести и систему иммунного надзора.

Доказательствами важной роли иммунной системы организма в противоопухолевой защите служит факт повышенной заболеваемости злокачественными опухолями у лиц с различными формами иммунодефицитов. У больных с иммунодефицитами чаще всего возникают лимфомы. К лицам со сниженной иммунологической резистентностью относятся:

- больные ВИЧ-инфекцией,
- больные, подвергавшиеся достаточно длительной химиотерапии,
- больные, длительное время получавшие иммунодепрессивные препараты,
- а также лица после трансплантации органов.

Как опухоль обходит иммунный надзор?

1. В ходе опухолевой прогрессии идет селекция антиген-негативных субклонов, т.е. опухолевых клеток с низкой антигенной активностью, плохо распознаваемых системой иммунного надзора. В то же время, сильно иммуногенные клоны, те, что легче элиминируются организмом, в ходе этой селекции «выбраковываются».

2. Происходит потеря или уменьшение экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС - I класса) на клеточной мембране опухолевой клетки, что затрудняет распознавательную функцию Т-лимфоцитов, сенсibilизированных к тумороспецифическим антигенам.

3. Некоторые опухоли, такие как меланома и гепатоцеллюлярная карцинома, способны вызывать апоптоз цитотоксических противоопухолевых лимфоцитов. Опухолевые клетки продуцируют *Fas*-лиганд, который связывается с *Fas*-рецепторами на противоопухолевых лимфоцитах, что приводит к активации в них апоптоза и последующего разрушения клеток.

4. Опухолевые клетки не вырабатывают Ко-стимулирующие молекулы, необходимые для активации Т-клеток. Вспомним, что один из активирующих сигналов Т-клетка получает от чужеродного пептида, представленного на мембране распознаваемой клетки в виде молекул МНС I класса, второй же сигнал Т-лимфоцит получает через Ко-стимулирующие молекулы. Для опухолевых клеток характерна утеря этих молекул.

Все эти факторы делают опухолевые клетки малоуязвимыми к им-

мунному распознаванию и дальнейшему их удалению из организма. Важно отметить, что увеличение числа опухолевых клеток, возникающее по мере опухолевой прогрессии, ослабляет механизмы иммунологической защиты. Принято считать, что опухоль вызывает состояние иммунодепрессии у больного.

Роль цитотоксических лимфоцитов в противоопухолевом иммунитете Защитные противоопухолевые механизмы организма включают в себя клеточные и гуморальные реакции иммунитета. Наиболее важную роль в иммунном противостоянии опухоли играют реакции клеточного типа с участием цитотоксических лимфоцитов - CD4⁺.

Специфические цитотоксические лимфоциты особенно эффективны в борьбе против опухолей, вызываемых вирусами (лимфомы Беркитта, папилломы). Иммунологическая специфичность Т-клеток направлена как против опухоеспецифических, так и против опухолевых антигенов. В настоящее время Т-лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, используются при иммунотерапии некоторых видов рака.

Метод носит название **адоптивной терапии** (от англ. *adopt* - усыновлять), и его суть заключается в создании «*in vitro*» банка лимфоцитов больного, активированных ИЛ-2. Последний является сильным активатором и митогеном для лимфоцитов. После такой стимуляции лимфоциты носят название **ЛАК-клеток** (лейкин-активированных). Затем аутологичные ЛАК-клетки вводятся хозяину. Такая адоптивная иммунотерапия имеет успех при меланоме и гипернефроидном раке почки. С меньшим успехом она применяется при других видах опухолей.

Роль естественных киллеров. Естественные киллеры — это лимфоциты, способные разрушать опухолевые клетки без их предварительной сенсibilизации опухолевыми антигенами. После активации ИЛ-2 и другими цитокинами натуральные киллеры могут лизировать широкий спектр опухолевых клеток человека. Можно считать, что именно естественные киллеры обеспечивают первую линию обороны при формировании опухоли у животных, и у человека. Наибольшая эффективность этих клеток в борьбе со злокачественными опухолями объясняется тем, что на опухолевых клетках снижена экспрессия молекул **HLA** и по этой причине они избегают клеточного распознавания CD8⁺ сенсibilизированными лимфоцитами. Естественные киллеры исправляют это положение. Не обладая свойством распознавания антигенов, они распознают лектиновые рецепторы на любых интенсивно размножающихся клетках. Опухолевые клетки относятся именно к такой категории клеток. При контакте естественных киллеров (**НК**-клеток) с опухолевыми образуются белки перфорины, которые формируют в мембране опухолевой клетки поры и белки гранзимы, запускающие апоптоз опухолевой клетки. В то же время распознавание аутологичных молекул МНС I класса на клеточной мембране приводит к блокаде цитолиза. Этот механизм защищает нормальные клетки от смертоносного влияния естественных киллеров киллеров.

Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность - иммунологический феномен, позволяющий распознавать ассоциированный с клеткой (встроенный в клетку) антиген благодаря прикреплению к нему антител с помощью их

Fab-фрагмента. **Fc**-фрагмент при этом остается незанятым и после активации его различными факторами клетка, как правило, гибнет. Выделяют три варианта гибели опухолевой клетки, атакованной антителами:

1. **Комплемент-зависимый лизис.** В этом случае образовавшийся на клеточной мембране комплекс антиген-антитело, способен активировать систему комплемента по классическому пути. Наряду с образованием поступающих в кровь активированных фракций комплемента, на клеточной мембране формируется атакующий макромолекулярный комплекс **C5b-9**, который перфорирует мембрану с последующим осмотическим лизисом клетки.
2. **Активация фагоцитов** и включение в борьбу с опухолевыми клетками их кислород-зависимых бактерицидных механизмов с последующим уничтожением опухолевых клеток высокореакционными кислородными радикалами. Антитело-зависимый фагоцитоз, по-видимому, является менее важным, чем антитело-зависимая клеточная цитотоксичность, поскольку часто опухолевые клетки имеют большие размеры, чем фагоциты, и опухолевые клетки оказываются как бы «не по зубам» фагоцитирующим клеткам. В итоге фагоцитоз становится сорванным, но активированные фагоциты атакуют опухолевые клетки своими первичными и вторичными оксидантами и гидролазами, поражая при этом и окружающие ткани.
3. Третий механизм связан с **активацией наивных киллеров**. Он также носит название антитело-зависимой клеточной цитотоксичности. Его реализация происходит благодаря наличию на мембране лимфоцитов **Fc**-рецепторов к **Fc**-фрагменту антител. Уничтожение опухолевых клеток осуществляют лимфотоксины, обладающие выраженным цитопатогенным эффектом. Среди них наиболее активным является **ФНО-β**. Он так и называется - лимфотоксин.

Фактор некроза опухолей, его роль в противоопухолевой защите. Фактор некроза опухолей в двух его формах: **ФНО-α** и **ФНО-β** (в наибольшей степени **ФНО-α**), наряду с **ИЛ-1** и **ИФ-γ**, являются важнейшими медиаторами ответа острой фазы организма. Злокачественные опухоли вызывают тяжелейшее повреждение организма и характеризуются высокой смертностью. Они могут быть рассмотрены как одна из важнейших и частых причин ответа острой фазы. В отношении опухолей **ФНО-α**, **ИЛ-1** и **ИФ-γ** действуют содружественно. Роль **ФНО** в опухолевом процессе неоднозначна. Можно говорить о его системном влиянии на организм и о местном влиянии на саму опухоль. Различают следующие механизмы противоопухолевого эффекта **ФНО**:

1. Вызывает геморрагический некроз опухоли, что отражено в его названии. Геморрагический некроз связывают с повышенным синтезом опухолевыми клетками **фактора VII**, участвующего в синтезе протромбиназы. Местная активация каскада свертывания крови приводит к тромбозу сосудов, питающих опухоль, с исходом в некроз.
2. Вместе с **ИЛ-1** играет важную роль в активации феноменов иммунологической защиты: увеличивает число и активизирует Т- и В-лимфоциты, натуральные киллеры, вооружает облигатные фагоциты, повышая их

- способность к хемотаксису и активируя синтез ими оксидантов.
3. Способствует лучшему распознаванию опухолевых клеток клетками иммунной системы, обеспечивая повышенную экспрессию молекул МНС I класса на мембране опухолевых клеток.
 4. Тормозит репарацию ДНК поврежденных опухолевых клеток, препятствуя таким образом их восстановлению и дальнейшей пролиферации.