

# КЛЕТочНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ТКАНЕВОГО ГОМЕОСТАЗА КАК СПОСОБ ОБЪЯСНИТЬ МЕХАНИЗМ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Малярчук Е. А., Карвацкий И. Н.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Ключевые слова:** канцерогенез, кейлоны, теории канцерогенеза, мутация, факторы роста, протоонкогены, супрессоры опухолей, опухолевая прогрессия

Известна опасность и серьезность такого заболевания как рак. Оно характеризуется бесконтрольной пролиферацией стволовых и камбиальных клеток, иммортализацией их, потерей контактного (клеточного) торможения, инвазивным ростом с проникновением в различные органы и ткани и образованием там очагов опухолевого роста [1, 2]. Только в Украине ставится диагноз 349,4 чел. на 100 тыс. населения раз в год, до 5 лет болезни умирает 60 % и обнаруживается тенденция только к возрастанию заболеваемости [7].

Соответственно, актуальным сейчас является вопрос поиска эффективного лекарства от данной патологии. На данный момент применяются хирургический, радиологический и химеотерапевтический методы.

Кроме этих известных и широко применяемых методов лечения сейчас активно ведется внедрение новых:

1. Гормональная или, как сейчас более принято называть, эндокринная терапия. Применяется в основном при лечении рака гормон-зависимых органов (молочная и предстательная железа). Суть метода заключается в том, что некоторые гормоны, особенно эстрогенового ряда, обладают мощным стимулирующим действием как на появление новообразований, так и на развитие уже существующей опухоли, поэтому действие этих гормонов уменьшают путем введение препаратов-антагонистов, гормоно-антагонистов или блокаторов рецепторов, а также, в особо тяжелых случаях – удалением соответствующих гормональных желез. Целесообразно перед началом лечения выяснить количество рецепторов в опухолевой ткани к эстрогенам, андрогенам, прогестерону. Эта терапия может быть как высокоэффективным самостоятельным методом лечения, так и вспомогательной терапией.

2. Биотерапия. Включает применение разных биологически активных веществ (интерлейкинов, интерферона), а также иммунотерапевтических мероприятий, таких как активирование лимфоцитов. Широкое применение этого метода в онкологии еще только начинается, но уже отмечены положительные результаты.

3. Криоабляция – процесс локального замораживания и девитализации тканей, при котором становится возможно создать зону некроза необходимого размера, не повреждая окружающие ткани.

4. Ангиостатическая терапия – введение лекарств, которые мешают образованию капилляров в опухоли, соответственно, лишая ее возможности роста [6].

Все описанные методы могут дать очень высокие результаты, а могут не дать никаких, поэтому ни одна схема лечения не может позволить дать гарантию о полном излечении или хотя бы возможность сказать точно, насколько эффективным будет лечение. Это происходит из-за того, что науке до сих пор не известен механизм развития патологии, и, следовательно, лечение не может быть направлено прямо на его блокировку. Таким образом, первоочередным вопросом в онкологии является исследование механизма канцерогенеза. На этот счет существует около 200 теорий, из которых наиболее вероятными и заслуживающими внимания являются несколько основных.

**Мутационная.** Высказанная впервые в 1914 году Теодором Бовери остается актуальной и сегодня. Ее суть заключается в том, что опухолевая трансформация клетки возникает из-за мутаций ДНК соматических клеток в специфических участках на разных уровнях. Это может быть разовая мутация, возникшая в результате сильного индуцирующего влияния, либо же согласно имеющей экспериментальные подтверждения, в случае с ретинобластомой, гипотезе Кундсона двухстадийная мутация, то есть в том случае, когда первая мутация передается по наследству с одной из гамет, а вторая возникает уже в соматической клетке. Для того, чтобы клетка стала полностью злокачественной требуется от 3 до 6 дополнительных мутаций. Кроме того, согласно этой теории, к приобретению клеткой опухолевых свойств, приводит не любая мутация, а только произошедшая в генах-регуляторах деления: генах-протоонкогенах (напр. RAS, MYC, SIS), генах-супрессорах опухолей (напр. APC, DCC) и генах пострепликативной репарации. Также было установлено, что высокой степенью вероятности озлакачествления обладают клетки с микросателлитной нестабильностью или так называемым мутаторным фенотипом – высокой вариабельностью структуры микросателлитов ДНК. Это послужило основанием для выдвижения следующей теории [1, 3, 5].

**Анеуплоидная.** Была выдвинута в 1999 году Питером Дюсбергом. Наиболее хорошо изучена на опухолях прямой кишки. Согласно этой теории рак является следствием не мутаций генома, а исключительно анеуплоидии,

под которой сейчас понимают не только изменение числа хромосом, но также их размеров и крупные транслокации. Считается, что основной причиной вышеописанных нарушений является неправильное распределение хромосом [1, 3, 5].

**Канцерогенов.** Широко изучается после проведения опыта Персиваля Потта (1775 год). С точки зрения этой теории причиной рака являются мутации в регуляторном аппарате генома, но, возникшие не спонтанно, а после воздействия канцерогенов или соканцерогенов. Уже доказана опасность таких канцерогенов и канцерогенных воздействий: ультрафиолетовое и ионизирующее излучение, нитраты и нитриты, пероксиды, бензапирены, диоксиды, афлатоксины, ароматические углеводороды. В качестве соканцерогена у курильщиков может выступать бета-каротин. Также известно, что важным стимулом для образования эндогенных канцерогенов являются гипоксия и гипероксия, гиповитаминоз, нарушение обмена аминокислот и гормональный дисбаланс [1, 3].

**Вирусная.** Заключается в том, что некоторые вирусы, встраиваясь в клетку, оказывают на нее свое действие, в результате которого может быть излишне простимулирован протоонкоген или же ингибирован ген, отвечающий за репарацию клеточных мутаций или же возникнет мутация в каком-либо из этих генов, которая может привести к любому эффекту. Известна способность вирусов мигрировать по геному, в результате чего их канцерогенное воздействие может проявиться через десятки лет [1,3].

Итак, как ясно видно из приведенного выше, главным в патогенезе онкологических патологий является появление мутаций, которые приводят к бесконтрольной пролиферации. Для того, чтобы это произошло требуется либо мутация в генах, отвечающих за прохождение митоза либо их постоянная сильная стимуляция. Также очевидным является то, что каждая из перечисленных теорий имеет доказательства, но применимы только к определенному виду опухолей или только на определенном этапе. Это значит, что существует потребность в новой теории, которая не противоречит уже существующим, включает в себя доказанные факты и создает полную картину механизма канцерогенеза. Такой является теория тканевого гомеостаза, который означает относительное постоянство концентрации стимулирующих и ингибирующих факторов в данной ткани. Ее основные постулаты вкратце заключаются в следующем.

Превращение нормальной клетки в опухолевую происходит из-за недостаточной экспрессии генов, которые отвечают за репарацию генома во время митоза и чрезмерной экспрессии или избыточной стимуляции генов, отвечающих за вступление клеткой в митоз и прохождение всех его фаз (протоонкогенов). Такое состояние приводит к бесконечной пролиферации, которая, в свою очередь, приводит к еще большей потере регуляции и, следовательно, появлению в клетке еще большего числа мутаций, в результате которых она постепенно становится злокачественной.

Причиной нарушения работы регуляторных генов редко бывает спонтанная мутация. Более распространен-

ными причинами являются разовая мутация, вызванная сильным канцерогенным влиянием (напр. ионизирующее излучение) и, еще более частая, слишком сильная митогенная стимуляция клетки, которая происходит при нарушении так называемого тканевого гомеостаза. В качестве стимуляторов клеточной пролиферации выступают факторы роста и гормоны (эстрогенового ряда и ростовые факторы), которые обладают сходным действием. Ингибирующими факторами являются кейлоны – низкомолекулярные пептиды, которые действуют на рецепторы клеточной мембраны и блокируют митоз и стимулируют клеточную дифференцировку. Стимулирующие факторы вырабатываются низкодифференцированными клетками и находятся в нижних слоях ткани, а кейлоны вырабатываются высокодифференцированными клетками и находятся, соответственно, в верхних. При повреждении какого-либо участка ткани либо при естественном отмирании происходит уменьшение количества дифференцированных клеток, секретируется меньше кейлонов, и столовые и камбиальные клетки в большей степени подвергаются влиянию ростовых факторов и получают возможность делиться [7]. Таким образом эти противоположные по действию факторы компенсируют влияние друг друга, и количество клеток в ткани остается постоянным.

Однако при нарушениях в этой системе (травмирование, хроническое воспаление, гормональные нарушения с избыточной продукцией определенных гормонов или повышенной чувствительностью к ним) клетки получают постоянный дополнительный стимул к пролиферации. А если клетка будет делиться в несколько раз чаще, чем она должна это делать, то клеточная система репарации не будет справляться с нахождением и коррекцией всех, возникших за время митоза генетических ошибок, что в конечном итоге приведет к опухолевой трансформации. Также, для того, чтобы данная мутация привела к возникновению опухоли, необходимо, чтобы она возникла в целой популяции клеток или чтобы была нарушена деятельность иммунной системы.

Таким образом, теория тканевого гомеостаза создает полную картину канцерогенеза, учитывая уже существующие теории и не противоречит им. С точки зрения этой теории будет возможно если не полностью уничтожить опухоль, то хотя бы остановить ее рост путем восстановления тканевого гомеостаза. Для того, чтобы это стало возможно требуется более детальное изучение кейлонов, механизма их действия и происхождения.

*Рецензент: д.мед.н., профессор Благодаров В.М.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Коган А. Х. *Патофизиология опухолей [Текст]* А. Х. Коган М., 1991
2. Щепотин И. Б. *Онкология [Текст]* // И. Б. Щепотин, В. Л. Ганул, И. О. Клименко, О. Я. Яремчук, В. Д. Розуменко, Г. О. Вакуленко, В. Е. Чешук. - К.: Книга плюс, 2006. - 495 с.
3. Черезов А. Е. *Общая теория рака: тканевый подход [Текст]/ А.Е. Черезов. – М.: издательство московского государственного университета, 1997. – 252 с.*

4. Новик А. А., Камилова Т. А. Рак – болезнь генетической нестабильности. [Текст] А. А. Новик // "Гедон Рихтер А. О.", № 1, 2001.

5. Справочник по онкологии / под ред.: Д. Кэссиди [Текст] – Москва: ГЭОТАР Медиа, 2010. – 510 с.: – с. 502-510.

6. Национальный канцер-реестр Украины 2009 [Электронный ресурс]: сайт <http://www.gs.com.ua/dovida9/index.htm>. (дата обращения: 28.12.11). – название с экрана.

7. K. Elgo Chalones K. Elgo, K. L. Reichelt [Text] // Cell Cycle – 2004 – № 9 -P. 1208-1211.

**КЛЕТОЧНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ТКАНЕВОГО ГОМЕОСТАЗА КАК СПОСОБ ОБЪЯСНИТЬ МЕХАНИЗМ КАНЦЕРОГЕНЕЗА**

Малярчук Е.А., Карвацкий И. Н.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца  
г. Киев, Украина

**Резюме.** Таким образом, вышеизложенная проблема является одной из самых важных и актуальных проблем современной науки, а теория тканевого гомеостаза – наиболее вероятной и логичной из всех существующих современных теорий. Ее подтверждение даст объяснение механизму канцерогенеза и сделает возможным поиск средств лечения данной патологии. Актуальным также является изучение кейлонов как вероятных эффективных средств профилактики и лечения опухолей.

**Ключевые слова:** канцерогенез, кейлоны, теории канцерогенеза, мутация, факторы роста, протоонкогены, супрессоры опухолей, опухолевая прогрессия.

**CELLS REGULATION OF HISTOLOGICAL HOMEOSTASIS AS A METHOD TO EXPLAIN CANCEROGENESE MECHANISM**

E.A. Malyarchuk, I.N. Karvatsky

National O.O.Bomoholets Medical University  
Kyiv, Ukraine

**Summary.** Thus, the problem described in the article is one of the most important and actual problems of modern science, histological homeostasis theory – is the most probable and logical among all existing theories. The proving of this theory will explain cancerogenese mechanism and make possible to find treatment methods for the pathology. The chalone study is also very actual as possible effective method of preventive measures and tumor treatment.

**Keywords:** Cancerogenese, chalones, cancerogenese theories, mutation, growth factor, protooncogene, tumor supressors, tumor proliferation.