

ОСОБЕННОСТИ ЭТАПОВ ХИМИЧЕСКОГО, ФИЗИЧЕСКОГО И ВИРУСНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Ключевые слова: опухоль, новообразование, канцерогенез, химические канцерогены, физические канцерогены, вирусные канцерогены, атипизм, метастазы, инициация, промоция, прогрессия.

Дано представление о канцерогенезе как о длительном многостадийном процессе накопления в клетке генетических повреждений. В основе канцерогенеза лежит повреждение и/или модификация ДНК. Канцерогены, которые являются инициальным звеном опухолевого роста и под воздействием которых образуются опухолевые клетки – это факторы химической, физической и биологической природы, способные вызвать опухолевую трансформацию. Знание же механизма канцерогенеза позволяет строить принципы профилактики и терапии опухолей.

Key words: tumor, neoplasm, carcinogenesis, chemical carcinogens, physical carcinogens, viral carcinogens, atypia, metastases, initiation, promotion, progression.

We give the understanding of carcinogenesis as a long-term multi-step process of accumulation of genetic damage in the cell. At the heart of carcinogenesis is damaged and/or modification of the DNA. Carcinogens, which are an initial link of tumor growth and cause the tumor cells are produced - these are the factors of chemical, physical and biological nature that can cause malignant transformation. Knowledge of the same mechanism of carcinogenesis allows you to build the principles of prevention and therapy of tumors.

Знание основ общей патологии человека как теоретической базы медицины необходимо студентам вузов независимо от профиля факультета. Патологическая анатомия в настоящее время решает такие задачи, которые ставят ее среди медицинских дисциплин в особое положение, а именно: с одной стороны – это теория медицины, раскрывающая материальный субстрат болезни, что служит непосредственно клинической практике; с другой стороны – это клиническая морфология, которая устанавливает диагноз и служит теории медицины. При этом следует подчеркнуть, что изучение патологии основано на принципе единства и сопряжения структуры и функции. А это свидетельствует о связи патологической анатомии с другими теоретическими дисциплинами и необходимости знания анатомии, гистологии, физиологии и биохимии для познания основ патологии.

В настоящее время к клетке, ее составным элементам (ультраструктурам) подходят как к интегральным составным частям целостного организма, находящимся под непрерывным влиянием и контролем его нейрогуморальных и гормональных систем. Однако одной клеточной патологией невозможно объяснить всю сложность патологических процессов, возникающих при болезнях. Поэтому общая патология стала привлекать к решению своих задач биохимию и биофизику, иммунологию и генетику, молекулярную биологию, электронику и информатику.

Сейчас различные области медицины, биологии и химии достигли больших успехов в изучении биохимического состава живых организмов и природы процессов, происходящих как в целостном организме, так и в изолированных органах и тканях, и особенно при возникновении болезненных процессов. Именно потому без знаний основ биохимии, понимания принципов современной химической науки невозможно формирование у будущих специалистов понимания самих процессов жизни и болезней. Овладение закономерностями и основопола-

гающими принципами химии способствует более глубокому проникновению в сокровенные тайны жизни и выяснению связи между структурой индивидуальных химических компонентов живой материи и их биологическими функциями [4, 201].

Повреждение, или альтерация (от лат. alteratio – изменение) – это изменения структуры клеток, межклеточного вещества, тканей и органов, которые сопровождаются нарушением их жизнедеятельности. Альтеративные изменения в органах и тканях встречаются на самых ранних этапах развития человеческого зародыша. Повреждение способны вызывать самые разнообразные причины. Они могут действовать на клеточные и тканевые структуры непосредственно или опосредовано (через гуморальные и рефлекторные влияния), причем характер и степень повреждения зависят от силы и природы патогенного фактора, структурно-функциональных особенностей органа или ткани, а также от реактивности организма. В одних случаях возникают поверхностные и обратимые изменения, касающиеся обычно лишь ультраструктур, в других – глубокие и необратимые, которые могут завершиться гибелью не только клеток и тканей, но и целых органов. Повреждение имеет различное морфологическое выражение на клеточном и тканевом уровнях. На клеточном уровне повреждение представлено разнообразными структурными изменениями клетки, на тканевом уровне – двумя общепатологическими процессами – дистрофией и некрозом, которые нередко являются последовательными стадиями альтерации [2, 29].

Патологический процесс, характеризующийся безудержным размножением (ростом) клеток называется опухолью (новообразованием, бластомой), при этом нарушения роста и дифференцировки клеток обусловлены изменениями их генетического аппарата. Первое основное свойство опухоли – автономный, или бесконтрольный, рост. Клетки опухоли приобретают особые свойства, которые отличают их от нормальных клеток. Атипизм клетки,

который касается ее структуры, обмена, функции, антигенной структуры, размножения и дифференцировки – второе основное свойство опухоли. Приобретение опухолевой клеткой новых, не присущих нормальной клетке свойств называется анаплазией (от греч. *ana* – приставка, обозначающая обратное действие, и *plasis* – образование) или катаплазией (от греч. *kata* – приставка, обозначающая движение сверху вниз, и *plasis* – образование). [2, 238]

Опухоль может возникать в любой ткани, любом органе, наблюдается как у человека, так и у многих животных и растений.

По данным эпидемиологии частота заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей в разных странах различна. Существует зависимость возникновения онкологических заболеваний от природных, биологических факторов, условий социальной среды, уклада жизни, бытовых привычек определенных групп населения. По данным ВОЗ, до 90% опухолей связано с воздействием внешних факторов.

По данным статистики, число больных раком и умерших от него растет во всем мире. Это объясняется как ухудшением экологии человека, так и улучшением диагностики онкологических заболеваний, налаженной системой регистрации больных со злокачественными новообразованиями, относительным увеличением в составе населения лиц пожилого и старческого возраста.

Инициальным звеном опухолевого роста является образование опухолевых клеток под воздействием канцерогенов. Канцерогенами называются факторы химической, физической и биологической природы, способные вызвать опухолевую трансформацию (опухолевая трансформация – это процесс превращения нормальных клеток в опухолевые вследствие трансформации нормальной генетической программы в программу формирования опухолевого атипизма). В основе канцерогенеза лежит повреждение и/или модификация ДНК.

В канцерогенезе имеются две составляющие: генетическая и эпигенетическая. Вклад каждой из них в конкретные формы опухолей человека варьируют в широких пределах.

По природе непосредственно действующего генотоксического фактора различают несколько видов канцерогенеза:

Химические канцерогены

Более 75 % случаев злокачественных опухолей человека вызвано воздействием химических факторов внешней среды. Уже много лет назад замечено, что под влиянием различных раздражителей возникает рак. Такие наблюдения дали повод Р.Вирхову еще в 1885 г. создать «теорию раздражения» для объяснения причин возникновения рака. В настоящее время известно более 1500 химических соединений, обладающих канцерогенным эффектом. Из них не менее 20 определенно являются причиной опухолей у человека. Например, к ним относятся 2-нафтиламин, бензидин, 2-аминотиофенил, вызывающие рак мочевого пузыря у работников анилиноокрасочной и резиновой промышленности; бис-

(хлорметил)-эфир, приводящий к возникновению рака бронхов и легких. Вообще на данный момент известна большая группа опухолей, относящихся к так называемому профессиональному раку. Это рак легкого в результате заполнения их пылью, содержащей канцерогенные вещества (на кобальтовых рудниках); рак кожи рук у рентгенологов, у лиц, работающих на парафиновых производствах. Установлено несомненное влияние курения на частоту рака легкого – в 100 сигаретах содержится 1,1-1,6 мкг БП. Кроме того, в состав табачного дыма входят дибенз(а)антрацен и никель, канцерогенные для человека.

Канцерогенные нитрозосоединения (нитрозометил- и нитрозоэтилмочевины, нитрозодиметилламины) вызывают опухоли у всех видов экспериментальных животных. Особое внимание, уделяемое этому классу соединений, обусловлено возможностью их эндогенного синтеза в организме из содержащихся в пище нитритов (нитратов) и вторичных аминов (вторичные амины могут также образовываться в толстой кишке при участии бактериальной флоры).

Химические канцерогены подразделяются на проканцерогены (составляют абсолютное большинство) и прямые канцерогены.

Проканцерогены становятся истинными, конечными канцерогенами в результате метаболических превращений, катализируемых ферментами – неспецифическими оксидазами. Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) типа бенз(а)пирена или диметилбенз(а)антрацена, а также проканцерогены становятся прямыми канцерогенами, превращаясь в соответствующие эпоксиды.

Прямые канцерогены (нитрозамины, b-пропионлактон, диметилкарбамилхлорид и др.) воздействуют на организм без предварительной метаболической модификации.

Таким образом, развитие опухоли может быть связано во многих случаях с воздействием химических канцерогенов, среди которых наиболее активными считаются полициклические ароматические углеводороды, ароматические амины и амиды, нитросоединения, офлатоксины и другие продукты жизнедеятельности растений и грибов. Химические канцерогены могут иметь эндогенное происхождение. Среди эндогенных химических канцерогенов велика роль метаболитов триптофана и тирозина. Доказано, что химические канцерогены действуют на генетический аппарат клетки. Они вызывают ряд качественных изменений генома клеток-мишеней (точечные мутации, транслокации и т.д.), которые приводят к превращению клеточных протоонкогенов в активные онкогены. Последние посредством своих продуктов – онкобелков трансформируют клетку в опухолевую.

К химическому канцерогенезу примыкает дисгормональный канцерогенез. Показано, что в возникновении и стимуляции роста опухолей играют роль нарушения гормонального равновесия. Дисбаланс тропных гормонов рассматривается как пусковой механизм канцерогенеза. Особенно велико участие в этом процессе эстрогенов, которые обла-

дают прямым действием на орган-мишень и осуществляют гормональную регуляцию пролиферативных процессов в организме.

Физические канцерогены

Это ионизирующее излучение (α -, β -, γ -излучение), рентгеновские и ультрафиолетовые лучи, поток нейтронов. Так, врачи-рентгенологи заболевают лейкозами в 8-9 раз чаще, чем врачи других специальностей.

Ионизирующее излучение способно вызывать опухоли практически всех органов, но чаще всего – опухоли кожи и костей, лейкозы, а также эндокриннозависимые опухоли (рак молочной железы и яичников).

Длительное воздействие солнечных лучей (их ультрафиолетового спектра) является основным индуктором меланом на открытых участках кожи (голова, шея, руки).

Вирусные канцерогены

ДНК-вирусы, вызывающие опухолевую трансформацию, называются онковирусами. Гены ДНК-онковирусов способны непосредственно внедряться в геном клетки-мишени. Участок ДНК-вируса (собственно онкоген), интегрированный с клеточным геномом, может осуществить опухолевую трансформацию клетки. Может быть так, что один из генов онковируса выполняет роль промотора клеточного протоонкогена. К ДНК-содержащим онковирусам относятся некоторые аденовирусы, паповавирусы и герпесвирусы (так, вирус Эпштейна-Барр вызывает развитие лимфом, а вирус гепатита В способен вызвать рак печени).

РНК-содержащие вирусы относятся к ретровирусам. Интеграция РНК-генов ретровирусов в клеточный геном происходит не непосредственно, а после образования их ДНК-копий.

Генетическая составляющая канцерогенеза дает представление о том, что рак – болезнь генов. Множественные повреждения генетического аппарата клетки приводят к нарушению транскрипции и/или изменению структуры соответствующих белков и, как следствие, к не соответствующей обстоятельствам клеточной пролиферации, к нарушению механизмов апоптоза, к неполноценной репарации поврежденной ДНК. При этом возможны такие разновидности дефектов, как: нуклеотидные замены (точечные мутации), изменения кариотипа (анэуплодия, гиперплодия), хромосомные aberrации (делеции, транслокации, амплификации). Так как они тем или иным образом меняют первичную структуру генома, то их объединяют в группу генетических дефектов.

Эпигенетическая составляющая канцерогенеза свидетельствует об идентификации эпигенетических изменений, не затрагивающих непосредственно нуклеотидной последовательности ДНК. Сущность эпигенетической составляющей в том, что в клетках определенные участки ДНК подвергаются модификации, блокирующей функциональную активность соответствующего гена: пиримидиновое основание ДНК – цитозин (C) – может быть

метилировано, если оно предшествует пуриновому основанию – гуанину (G). Динуклеотид CpG – единственная мишень метилирования в ДНК млекопитающих. Подобные динуклеотиды, так называемые «CpG-островки» скапливаются в регуляторных участках многих генов. В нормальных клетках они, как правило, не метилированы, тогда как в опухолевых клетках ошибочное метилирование цитозина в регуляторных участках ряда генов ведет к их наследуемой в ряду клеточных поколений инактивации. Таким образом, рак – это болезнь не только самих генов, но и болезнь, вызванная нарушением регуляции их активности.

Канцерогенез – это длительный многостадийный процесс накопления в клетке генетических повреждений. Период от начальных изменений в клетке до первых клинических проявлений опухолевого роста может составить 10-20 лет (латентный период). Опухоли имеют клональное происхождение, т.е. являются потомками одной материнской трансформированной клетки, унаследовавшими ее главное свойство – нерегулируемое размножение.

Очень часто на поздних стадиях опухолевого процесса возникают метастазы – вторичные очаги в отдаленных тканях. Метастазы не рассматриваются как независимые опухоли, потому что они являются «потомками» все той же первично трансформированной клетки. От метастазов отличаются первично-множественные опухоли – это несколько независимо возникших опухолей у одного пациента. В этих случаях чаще всего имеет место генетическая предрасположенность к злокачественным новообразованиям. [3, 274]

В процессе канцерогенеза выделяют три стадии – инициацию, промоцию и прогрессию.

Стадия инициации характеризуется тем, что первичное повреждение клетки происходит под воздействием различных химических и физических факторов (канцерогенов). Клетка в результате становится «иницированной», т.е. потенциально способной к неограниченному делению, но для проявления этой способности клетка требует ряд дополнительных условий.

Стадия промоции заключается в том, что существует множество химических веществ, так называемых промоторов, не повреждающих ДНК, не являющихся канцерогенами, но хроническое воздействие которых на иницированные клетки приводит к появлению опухоли. Главным в промоции является эффект стимуляции клеточного деления, благодаря чему возникает критическая масса иницированных клеток. Это способствует высвобождению иницированных клеток из-под контроля окружающими тканями и, кроме того, мутационному процессу.

В основе прогрессии лежит клональная гетерогенность опухоли. В результате многократного деления трансформированная клетка производит себе подобных клеток – с одинаковыми генотипом и фенотипом. Но в силу нестабильности генома, присущей опухолевым клеткам, появляются все новые клоны, различающиеся как генотипически, так и фенотипически. Популяция опухолевых клеток по-

стоянно находится под прессом естественного отбора. преимущественно обладают клоны, наиболее быстро растущие и резистентные к защитным средствам организма. Благодаря действию такого отбора опухоль постоянно меняется, становясь все более агрессивной. [3, 275]

Такая нестабильность генома и, как следствие, клональная гетерогенность опухоли делают ее особо «живучей», способной приспосабливаться к условиям среды, сопротивляться терапевтическим воздействиям. Непрерывно видоизменяясь, претерпевая качественные изменения и проходя через необратимые стадии, опухоль движется в направлении увеличения злокачественности.

Итак, под воздействием канцерогена клетка претерпевает ряд последовательных изменений, которые приводят в результате к опухолевому росту. Вне зависимости от конкретной причины опухолевой трансформации клетки, гистологической структуры и локализации новообразования, в процессе канцерогенеза выделяются несколько общих этапов.

На первом этапе происходит взаимодействие канцерогенов химической, физической или биологической природы с протоонкогенами и антионкогенами генома нормальной клетки.

На втором этапе канцерогенеза (в результате воздействия канцерогена на геном) подавляется активность антионкогенов и происходит трансформация протоонкогенов в онкогены. Последующая экспрессия онкогена – необходимое и достаточное условие для опухолевой трансформации.

На третьем этапе канцерогенеза, в связи с экспрессией онкогенов, синтезируются и реализуют свои эффекты онкобелки. С этого момента генотипически измененная клетка приобретает опухолевый фенотип.

Четвертый этап канцерогенеза характеризуется пролиферацией и увеличением числа опухолевых клеток, что ведет к формированию новообразования (опухолевого узла). [1, 242]

Этапы химического канцерогенеза

Сами по себе потенциально канцерогенные вещества не вызывают опухолевого роста. Поэтому их называют проканцерогенами или преканцерогенами. Они подвергаются в организме физическим и химическим превращениям, в результате которых становятся истинными, конечными канцерогенами. Конечными канцерогенами являются эпоксиды, алкилирующие соединения, диолэпоксиды, свободно-радикальные формы ряда веществ. Выделяют два взаимосвязанных этапа химического канцерогенеза: инициации и промоции.

На этапе инициации конечный канцероген взаимодействует с генами, которые контролируют деление и созревание клетки – протоонкогенами. При этом происходит либо мутация протоонкогена (геномный механизм изменения генетической программы), либо его регуляторная дерепрессия (эпигеномный механизм). Протоонкоген превращается в онкоген. Это и обеспечивает опухолевую трансформацию клетки. Таковую клетку называют «латентной»

опухолевой клеткой, потому что она еще не имеет опухолевого фенотипа. Но несмотря на это, процесс инициации уже необратим. Иницированная клетка становится иммортализованной (от англ. immortality – вечность, бессмертие). Она лишается так называемого лимита Хайфлика: строго ограниченного числа делений (обычно в культуре клеток млекопитающих около 50).

На этапе промоции осуществляется экспрессия онкогена, происходит геоограниченная пролиферация клетки, ставшей генотипически и фенотипически опухолевой, формируется новообразование.

Этапы физического канцерогенеза

Мишенью канцерогенных агентов физической природы также являются ДНК. происходит либо их прямое действие на геном, либо через так называемые посредники – медиаторы канцерогенеза. К медиаторам относятся свободные радикалы кислорода, липидов и других органических и неорганических веществ. Здесь также выделяются два этапа: инициации и промоции.

Этап инициации заключается в прямом или опосредованном воздействии агентов физической природы на ДНК. Это вызывает либо повреждение её структуры (генные мутации, хромосомные аберрации), либо эпигеномные изменения. Как первое, так и второе может привести к активации протоонкогенов и последующей опухолевой трансформации клетки.

На этапе промоции канцерогенеза осуществляется экспрессия онкогена и формирование фенотипа опухолевой клетки. В результате последовательных циклов пролиферации формируется опухоль.

Этапы вирусного канцерогенеза

Здесь происходит пять последовательных событий: проникновение онкогенного вируса в клетку, включение вирусного онкогена в геном клетки, экспрессию онкогена, превращение клетки в опухолевую, образование опухолевого узла.

Таким образом, эпидемиологические и экспериментальные исследования показали, что существует множество факторов онкологического риска. Однако в каждом конкретном случае, как правило, невозможно точно установить непосредственную причину онкологической патологии. Это объясняется тем, что превращение нормальной клетки в опухолевую происходит не одномоментно, а является очень длительным и многоступенчатым процессом накопления в клетке генетических и эпигенетических дефектов. Иногда такой процесс может занимать десятилетия. Причем и во внешней среде, и внутри самого организма есть множество факторов, способных эти дефекты вызывать.

Вероятность возникновения опухоли у отдельного человека существенно зависит от условий его жизни. К факторам риска внешней среды относятся вредные привычки, неблагоприятные условия труда, загрязнение окружающей среды. Около 100 веществ, с которыми человек сталкивается в своей

трудовой деятельности, являются канцерогенными. На долю профессионального рака приходится 1-4 % всех злокачественных новообразований.

Знание механизмов развития опухолевого роста, т.е. механизма канцерогенеза, позволяет строить принципы профилактики и терапии опухолей. Целью профилактики новообразований является предупреждение или снижение действия на клеточный геном канцерогенов, и предотвращение тем самым возникновения опухолевой клетки. Для достижения этой цели проводят различные мероприятия: 1) снижение содержания или устранение в окружающей человека среде канцерогенных агентов; 2) обеспечение индивидуальной защиты организма (например, с помощью специальной одежды); 3) повышение общей и противоопухолевой устойчивости организма путем реализации здорового образа

жизни; 4) своевременное обнаружение и ликвидация так называемых предопухолевых состояний [1, 253].

Литература

1. Литвицкий, П.Ф. Патофизиология: Учебник / П.Ф.Литвицкий. – 4-е изд. перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 496 с.
2. Струков, А.И., Серов, В.В. Патологическая анатомия: учебник / А.И.Струков, В.В.Серов. – 5-е изд., стер. – М.: Литтерра, 2012. – 848 с.
3. Патологическая физиология: пособие для вузов / А.Д.Адо, М.А.Адо, М.Г.Айрапетянц и др. – М.: Дрофа, 2009. – 716 с.
4. Хисматуллина, З.Н. Структура, функция и значение трансляции и регуляции главных компонентов белоксинтезирующей системы / З.Н. Хисматуллина / Вестник Казанского технологического университета, № 10, 2012. – С. 201-210.