

© ПОБЯРЖИН В.В., ПАШИНСКАЯ Е.С., СЕМЕНОВ В.М., ДМИТРАЧЕНКО Т.И., ШЛЯХТУНОВ Е.А., 2016

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2016.6.28>

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКОВЫХ КЛЕТОК У МЛЕКОПИТАЮЩИХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ПОБЯРЖИН В.В., ПАШИНСКАЯ Е.С., СЕМЕНОВ В.М., ДМИТРАЧЕНКО Т.И., ШЛЯХТУНОВ Е.А.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г.Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №6. – С. 28-40.

MORPHOLOGICAL AND PHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CANCER CELLS IN MAMMALS (LITERATURE REVIEW)

POBYARZHIN V.V., PASHINSKAYA E.S., SEMENOV V.M., DMITRACHENKO T.I., SHLYAKHTUNOV E.A.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(6):28-40.

Резюме.

Рак, злокачественные опухоли и новообразования, онкологические заболевания – это общее обозначение большой группы болезней, которые могут поражать любую часть организма. Их характерным признаком является появление и быстрое деление аномальных клеток с возможной дальнейшей адвекцией за пределы своих обычных границ в другие органы и ткани.

Основными типами рака, наиболее часто выявляемыми, являются: рак легких (1,4-1,5 миллиона случаев смерти в год), рак желудка (740 000 случаев смерти в год), рак толстой кишки (610 000 случаев смерти), рак печени (700 000 случаев смерти), рак молочной железы (460 000 случаев смерти). Более 70% всех случаев гибели от злокачественных новообразований произошло в странах с низким и средним уровнем дохода (WHO, 2015).

Во время развития и так называемого «паразитирования» раковых клеток наблюдаются нарушения целостных гомеостатических процессов, поддерживающих жизнедеятельность организма. Это характеризуется иммунодепрессией, развитием эктопических эндокринных синдромов, улавливанием опухолевыми клетками важнейших субстратов и метаболитов (аминокислоты, липопротеиды, витамины (группы В и С), антиоксиданты и глюкоза). Все это сопровождается стрессовым влиянием на организм, морфологическим проявлениями с необратимыми последствиями при несвоевременном вмешательстве.

Ключевые слова: рак, морфология, физиология, атипизм, онкобелки, человек, опухоли.

Abstract.

Cancer, malignant tumors and neoplasms, oncologic diseases are a general term for a large group of illnesses that can affect any part of the body. Their characteristic feature is the appearance and rapid division of abnormal cells with possible further advection beyond their usual boundaries into other organs and tissues.

The main types of cancer which are most frequently reported include: lung cancer (1,4-1,5 million deaths per year), stomach cancer (740 000 deaths per year), colon cancer (610 000 deaths), liver cancer (700 000 deaths), breast cancer (460 000 deaths). More than 70% of all deaths from malignant neoplasms occurred in low and mean income countries (WHO, 2015).

During the development and the so-called “parasitism” of cancer cells the violations of the integrity of homeostatic processes that support the functioning of the organism are observed. It is characterized by the immunosuppression, ectopic endocrine syndromes development, tumor cells capture of the most important substrates and metabolites (amino acids, lipoproteins, vitamins (groups B and C), antioxidants and glucose). All this is accompanied by the stress influence on the body, morphological manifestations with irreversible consequences on untimely intervention.

Key words: cancer, morphology, physiology, atypicalness, oncoproteins, human being, tumors.

Рак, злокачественные опухоли и новообразования, онкологические заболевания – это общее обозначение большой группы болезней, которые могут поражать любую часть организма. Их характерным признаком является появление и быстрое деление аномальных клеток с возможной дальнейшей адвекцией за пределы своих обычных границ в другие органы и ткани [1, 2].

По данным ВОЗ в 2008 году произошло 7,6 миллиона случаев смерти от рака (Информационный бюллетень ВОЗ, № 292 (март 2014)). Кроме того, заболеваемость раком всех локализаций на 100 000 населения в Европейском регионе к 2009 имела следующие показатели: Таджикистан – 36,6; Туркменистан – 67,6; Узбекистан – 67,7; Кыргызстан – 83,1; Азербайджан – 84,2; Албания – 110,1; Турция – 117,8; Грузия – 125,9; Казахстан – 181,2; Босния и Герцеговина – 206,5; Молдова – 220,4; Армения – 238,2; Македония – 256,5; Румыния – 275,5; Кипр – 318,2; Украина – 332,2; Россия – 333,7; Польша – 343,9; Израиль – 362,1; Сербия – 364,2; Португалия – 365,1; Италия – 421,6; Болгария – 425,6; Исландия – 440,3; Австрия – 442,9; Беларусь – 442,9; Мальта – 452,4; Латвия – 473,4; Литва – 477,7; Хорватия – 478,6; Швейцария – 487,2; Словакия – 487,9; Эстония – 506,2; Германия – 518,2; Англия – 519,1; Финляндия – 534; Бельгия – 560,2; Норвегия – 569,9; Швеция – 587,3; Словения – 597,2; Нидерланды – 619,6; Дания – 646,6; Ирландия – 697,7; Чешская Республика – 759,4; Венгрия – 816,5.

В последующем, к 2012 г., число онкологических пациентов составляло 14 миллионов, а по прогнозу и статистическим данным World Health Organization, полученным на сегодняшний день, заболеваемость и смертность в мире по причине рака к 2020 году возрастёт в 2 раза (WHO, 2015).

Основными типами рака, наиболее часто выявляемыми, являются: рак легких (1,4–1,5 миллиона случаев смерти в год), рак желудка (740 000 случаев смерти в год), рак толстой кишки (610 000 случаев смерти), рак печени (700 000 случаев смерти), рак молочной железы (460 000 случаев смерти). Более 70% всех случаев гибели злокачественных новообразований произошло в странах с низким и средним уровнем дохода.

Также Всемирная организация здравоохранения обнародовала статистику, соглас-

но которой рак, поражающий детей до 15 лет, составляет 5% от всех регистрируемых онкологических заболеваний. В последнее время фиксируется тенденция к увеличению числа случаев детского рака: ежегодно этим недугом болеют 50–200 несовершеннолетних из 1 миллиона. Эксперты британской благотворительной организации Children with Cancer UK отмечают, что по сравнению с 1998 годом раком болеют на 40% больше детей. Соответственно, растёт и смертность.

Целью настоящей статьи является обобщение и систематизация материалов научных исследований, теорий, касающихся особенностей морфологии, физиологии онкоклеток и новообразований.

Биологические особенности раковых клеток

Итак, опухолью называют типовое нарушение тканевого роста, проявляющееся в бесконтрольном размножении клеток с дополнительными атипическими или анапластическими характеристиками [1, 2, 3]. Атипизмы – совокупность признаков, отличающих опухолевую ткань от нормальной, что обуславливает биологические особенности опухолевого роста. Анаплазия – процессы (усиленное размножение, интенсивный процесс гликолиза и др.), подчеркивающие сходство опухолевой клетки с эмбриональной. Однако нельзя ставить знак равенства между опухолевыми и эмбриональными клетками: первые растут, но не дифференцируются, способны к инвазивному прорастанию в окружающие ткани с последующим их разрушением.

К атипизмам, характерным только для злокачественных опухолей, относят: хаотичное размножение, инвазивный рост, метастазирование, кахексию, рецидивирование. Известно, что бесконтрольным делением большинство опухолей достигает размера в 1 см примерно за год. Однако описаны опухоли, которые пролиферируют в течение полутора десятков лет, пока не достигнут клинически выявляемых размеров. В свою очередь, беспорядочное расположение делящихся клеток и образование ими многослойных структур *in vivo* это результат того, что раковые клетки не узнают друг друга. Опухолевые структуры в силу собственной автономности присоединя-

ются к любым клеткам [3, 4].

Что касается атипизма дифференцировки, то он возникает вследствие утраты опухолью факторов, стимулирующих дифференцировку клеток, понижения чувствительности клеток либо появления элементов, репрессирующих дифференцировку.

Не менее важным является мембранный атипизм. Он касается как цитоплазматических, так и внутриклеточных мембран. Но наибольшие изменения наблюдаются в гликопротеиновой и гликолипидной фракциях мембран, особенно гликосфинголипидов [1-4].

Все эти изменения характеризуются метаболическим сбоем, который приводит в первую очередь к интенсивному синтезу онкобелков. Известно, что образование онкобелков программируется активными клеточными онкогенами или протоонкогенами. Онкогены находятся только в опухолевых клетках, протоонкогены – во всех нормальных клетках. Следы онкобелков обнаруживаются и в обычных клетках, где они, скорее всего, стимулируют их рост и дифференцировку. Показано, что некоторые онкобелки имеют структурное сходство с естественными физиологическими факторами роста (тромбоцитарный фактор роста, его рецепторы; мембранные цитоплазматические протеинкиназы) [1, 5]. Например, онкобелок P28sis является тромбоцитарным фактором роста. В нормальных тканях, при слабой экспрессии кодирующего его гена, он стимулирует образование тромбоцитов. В случае избыточной экспрессии онкогена внутри клеток начинает образовываться тромбоцитарный фактор роста, который стимулирует атипичный рост клетки. Онкобелки, которые могут выполнять функцию рецепторов роста, локализованы в клеточной мембране. Однако в отличие от нормального рецептора онкобелковый взаимодействует с любым фактором роста, теряя специфичность. В результате происходит стимуляция клеточной пролиферации. Кроме вышеперечисленного, существует группа видоизмененных мембранных рецепторов (псевдорецепторы). В ней представлены белки, относящиеся к группе тирозинзависимых протеинкиназ и другие. Для псевдорецепторов характерны 2 функции: фактора роста и рецептора фактора роста. Для выполнения характерной им функции необходимо превращение протоонкогенов в онкогены [2, 6].

Во-вторых, нарушение метаболизма характеризуется уменьшением продукции и содержания гистонов ядра клетки, а это белки супрессоры синтеза ДНК и РНК-матриц на которых синтезируются белки, способствующие делению клетки. В связи с этим, в раковых клетках обнаруживается избыточное количество нуклеиновых кислот, что происходит из-за активации ДНК-полимераз и снижения активности ферментов, разрушающих ДНК [3, 7].

В-третьих, синтез эмбриональных белков, таких как фетопротеин и карциноэмбриональный белки, в норме осуществляется гепатоцитами плода в антенатальном периоде, а в постнатальном их процентное содержание составляет около 2%. Но при злокачественном перерождении атипичные гепатоциты вновь производят вышеуказанные компоненты. Дело в том, что после рождения организма в гепатоцитах эмбриональные гены пребывают в состоянии супрессии, а при раковом перерождении происходит их экспрессия.

Атипизм энергетического обмена также характерен для канцерогенных клеток. Увеличение доли энергии происходит за счет анаэробного и аэробного гликолиза в ущерб тканевому дыханию. Также установлено, что раковые клетки могут интенсивно захватывать и использовать «чужие» субстраты и метаболиты: для собственного гликолиза; построения мембран (холестерин); цитоплазмы (белки, в частности фибрин, пиримидиновые предшественники нуклеиновых кислот (тимидин и урацил), аминокислоты, например, глутаминовая и аспарагиновая кислоты), а также поглощать глюкозу, азот, холестерин, витамины, антиоксиданты [8, 9].

Неотъемлемой частью процесса опухолеобразования является снижение содержания циклического аденозин-монофосфата (цАМФ) в клетке, который способствует торможению деления, с весомым ростом концентрации циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ), а он в свою очередь – стимулятор пролиферативных процессов. Кроме того, наряду с этими явлениями наблюдается нарушение синтеза или функции системы кейлонов. Кейлоны – это вещества (тканеспецифичные гормоны местного действия, белки), тормозящие пролиферацию клеток посредством ингибирования синтеза ДНК в клетках-предшественниках. Эти два взаимосвязанных процесса и приводят к неудер-

жимому размножению раковых клеток [1, 10].

К физико-химическим изменениям в клетках, лежащих в основе возникновения опухолей, относят: увеличение содержания воды и калия (не происходит ацидоз, нарастание водной фазы клетки способствует диффузии субстратов в клетку); уменьшение концентрации кальция и магния (дестабилизация клеточных мембран, ограничение межклеточного сцепления) [11, 12].

Показано, что опухолевые клетки могут излучать митогенные лучи для стимуляции деления соседних. Отмечено, что в крови животных при воспроизведении экспериментальных опухолей обнаружены вещества, ингибирующие митогенетические лучи раковых клеток.

Кроме того, были определены антигенные несоответствия продукции раковых клеток по сравнению с нормальными. Рост новообразований сопровождается экспрессией многочисленных антигенов. Эти вещества именуют туморо-специфическими антигенами (ТСА). Атипичная специфика ТСА характеризуются либо антигенным упрощением (облегчает метастазирование, маскирует от атак иммунной системы), либо появлением новых, мутантных веществ [13, 14].

Путем многолетних исследований учеными идентифицировано 5 типов опухолевых антигенов:

- Индуцированные онкогенными вирусами. Это вещества, экспрессируемые опухолевой клеткой после ее вирусной трансформации (лимфома Беркитта, назофарингеальный рак, Т-клеточный лейкоз, рак шейки матки и др.).

- Антенатальные (эмбриональные, онкофетальные) антигены представляют собой молекулы, которые выделяются клетками на определенных стадиях эмбрионального развития, однако отсутствуют в нормальных зрелых клетках. При диагностике опухолей печени, поджелудочной железы, эмбриональной карциномы чаще всего завышены показатели фетопротеина, а карциноэмбриональный антиген в 90% случаев обнаруживаются у больных раком поджелудочной железы или в 70% при раке толстой кишки, а также в 35% случаев – у больных аденокарциномой молочной железы. В свою очередь, не последнее место среди онкофетальных антигенов занимает антиген CD10 (острый лимфобластный лейкоз), гликопротеин беременных и хорионгонадотропин

(рак молочной железы) [15, 16].

- Канцерогенного происхождения – индуцированные химическими и физическими канцерогенами.

- Трансплантационного типа.

- Гетероорганные антигены (антигены почек в опухоли печени, а печени или легкого – в аденокарциноме почки).

К вышеперечисленным отличиям рака можно прибавить его тканевую и клеточную атипичность. Так тканевая атипичность заключается в ненормальном формировании тканевых структур и, как отдельный компонент, характерен только для доброкачественных опухолей [1, 2, 17]. Что касается клеточных изменений, то они проявляются в следующих полиморфизмах:

- клеток по форме, размеру, строению;

- ядер и их компонентов: гиперхромия, изменение числа, формы и размеров хромосом;

- нарушении числа ядрышек;

- увеличении числа фигур митоза;

- изменении структуры и числа митохондрий, рибосом, лизосом.

Клеточная атипичность характерна только для злокачественных опухолей.

Функциональные нарушения онкоклеток заключаются в следующем: снижение (угнетение секреции желудочного сока при раке желудка) или усиление функции клеток (при инсульте возникает гипогликемическое состояние), а также извращение функции (паранеопластический, или эктопический эндокринный синдром) [18, 19].

Стабильность генома также отсутствует. В результате дочерние клетки, лежащие в основе опухоли, могут отличаться как по генотипу, так и по фенотипу. В процессе деления формируются многочисленные клоны с широким спектром разнообразных свойств. Чаще всего рост таких новообразований происходит в жидкой (асцитной) среде.

Во время развития и так называемого «паразитирования» раковых клеток наблюдаются нарушения целостных гомеостатических процессов, поддерживающих жизнедеятельность организма. Это характеризуется иммунодепрессией, развитием эктопических эндокринных синдромов, улавливанием опухолевыми клетками важнейших субстратов и метаболитов (аминокислоты, липопротеиды, витамины (группы В и С), антиоксиданты и

глюкоза). Все это сопровождается стрессовым влиянием, морфологическим проявлением которого является гипертрофия коры надпочечников [19, 20].

Современные теории образования раковых клеток

К концу XX века было предложено большое количество теорий, пытающихся объяснить механизмы канцерогенеза [1, 21, 23, 24], однако наиболее значимыми, по нашему мнению, являются следующие:

1. Мутационная теория Г. Бовери, которая гласит, что в основе трансформации нормальной клетки в опухолевую лежит мутация.

2. Эпигеномная теория К. Гейдельбера и соавт., на взгляд которых, одновременно сосуществуют репрессия генов, тормозящих деление клеток, и дерепрессия генов, стимулирующих их деление.

3. Согласно вирусно-генетической теории Л.А. Зильбера и соавт., перерождение здоровой клетки в опухолевую связано с внедрением в клеточный геном вирусной ДНК или ДНК-копий вирусной РНК.

4. Р. Хьюбнер и Г. Тодаро предложили теорию эндогенных вирусов. По их мнению, онкогены (вирусные гены) находятся в геноме млекопитающих в состоянии репрессии и передаются по наследству. Их активация происходит под воздействием любого канцерогена, результатом чего может быть превращение нормальной клетки в опухолевую.

5. Теорию образования опухолеродных генов (протовирусов) выдвинули Н. Темин и Д. Балтимор. Согласно ей, при обычных условиях на матрицах РНК с помощью клеточной ревертазы происходит синтез копий ДНК для усиления работы нормальных генов. Канцерогенное влияние нарушает и изменяет структуры РНК-матриц, а это приводит к синтезу ДНК мутантных копий. Мутантные ДНК-копии могут стать матрицей для образования эндогенного РНК-вируса (протовируса), который встраивается в клеточный геном и вызывает опухолевую трансформацию клетки.

6. Гипотеза недостаточной репарации ДНК М.М. Виленчика. Условия, снижающие активность системы репарации ДНК, способствуют развитию индуцированных или спонтанных мутаций. Так некоторые канцерогены

вызывают одновременное повреждение нуклеиновых кислот и снижение процессов восстановления ДНК.

7. Ф. Бернет предложил теорию недостаточности иммунологического надзора за нормальным антигенным составом внутренней среды. Согласно ей в организме непрерывно происходят спонтанные мутации, в результате чего образуются мутантные клетки, способствующие развитию опухолей, которые подлежат уничтожению эффекторными механизмами иммунной системы. Но в иммунодепрессивном состоянии организма они уничтожению не подвергаются и продолжают размножаться.

8. В свою очередь И. Беренблум считает, что канцерогенез двухстадиен. Первый этап – индукция (мутация приводит к образованию латентной опухолевой клетки), а второй – промоции (активация и размножение ранее латентной опухолевой клетки).

9. Д. Балтимор и М. Бардаццид выдвинули теорию онкогенов вирусной и иной природы. Было установлено, что геном ретровируса Рауса состоит из 4-х генов, один из них - онкоген, кодирующий «саркомный» онкобелок (src-онкоген). Опытным путем показано, что после вырезания из генома вируса src-онкогена он не индуцирует рост раковых клеток как *in vivo*, так и *in vitro*. Однако клонированный src-ген сам по себе вызывает опухолевую трансформацию при его прямом введении в нормальную клетку методом микроинъекций.

Многолетними трудами исследователей изучено около 20 онкорнавирусов, у которых обнаружено около 30 онкогенов. Показано, что для каждого ретровирусного онкогена (онкорнавирусный или «V»-ген) в геноме как нормальных, так и опухолевых клеток млекопитающих имеется свой клеточный аналог [25, 26]. В неизмененных клетках аналог вирусного онкогена репрессирован и его систематизировали как протоонкоген. В опухолевой клетке он, напротив, экспрессирован. В связи с этим его называют клеточным онкогеном («С»-ген). Онкогены обнаружены у всех эукариот. Однако некоторые ученые показали, что в опухолях могут присутствовать клеточные онкогены, которые не связаны с вирусами. Считают, что «прародителями» клеточных онкогенов являются клеточные протоонкогены [27, 28]. Есть основания полагать, что клеточные про-

тоонкогены, из которых непосредственно образуются клеточные онкогены, представляют собой нормальные гены, программирующие деление и созревание клеток в период эмбрионального развития плода человека. При изменении их структуры или активности под влиянием канцерогенов они превращаются в активные клеточные онкогены, вызывающие опухолевую трансформацию клеток.

Кроме того, имеет место такое мнение, что клеточные протоонкогены и онкогены не происходят из вирусных онкогенов. Здесь, скорее всего, все происходит наоборот: вирусные онкогены возникли из клеточных онкогенов. Дело в том, что мутантные вирусы, потерявшие свои онкогены, сохраняют способность к размножению, а это значит, что этот утраченный онкоген жизненно не важен для вируса. Кроме того, существуют клеточные онкогены, не имеющие вирусных аналогов (онкоген *c-Met* в опухоли, индуцированной химическим канцерогеном) [29, 30].

Причины возникновения опухолей, динамика онкогенеза. Классификация опухолей

В настоящее время роль взаимодействия генетической предрасположенности и факторов среды в формировании мультифакториальных заболеваний, к которым можно отнести онкологические, интересует многих ученых и врачей [1, 2, 31, 32].

Считают, что рак в полном его объеме может развиваться из одной единственной клетки. Трансформация нормальной клетки в опухолевую – многоэтапный процесс. Этот метаморфоз происходит в результате взаимодействия между генетическими и внешними факторами, такими как:

- канцерогены физического происхождения (ультрафиолет, ионизирующее излучение);
- химические канцерогены (асбест, компоненты табачного дыма, алкоголь, афлатоксины и мышьяк);
- канцерогены биологического происхождения (вирусы, бактерии, паразиты и их метаболиты).
- процесс старения как один из основополагающих факторов развития рака из-за снижения эффективности механизмов обновления клеток.

Выявлено, что при попадании в организм человека, ксенобиотические вещества не оказывают прямого биологического эффекта, а подвергаются биотрансформации. Обезвреживание ксенобиотиков – это единый четко скоординированный комплекс. Любые отклонения в его работе сопровождаются сбоем процессов с непредсказуемыми, необратимыми негативными последствиями.

Как известно, опухоли могут быть доброкачественными и злокачественными [15, 33, 34].

Доброкачественные, или зрелые опухоли, состоят из клеток, в такой мере дифференцированных, что почти всегда представляется возможным определить, из какой ткани они растут (гомологичные опухоли). Нарушена лишь органотипическая и гистотипическая дифференцировка. Характерен тканевый атипизм опухоли, рост ее экспансивный и медленный. Опухоль не оказывает губительного влияния на организм, как правило, не дает метастазов.

В связи с особенностью локализации доброкачественные опухоли иногда могут оказаться опасными. Так, доброкачественная опухоль твердой мозговой оболочки, сдавливая головной или спинной мозг, может вызвать серьезные нарушения деятельности ЦНС. Иногда доброкачественная опухоль может малигнизироваться, т.е. превратиться в злокачественную [35, 36].

Злокачественные, или незрелые, опухоли состоят из мало- или недифференцированных клеток; они утрачивают сходство с тканью, из которой исходят (гетерологичные опухоли). В них нарушена не только органотипическая и гистотипическая, но и цитотипическая дифференцировка. Для данного типа опухолей характерен клеточный атипизм, сочетающийся с тканевым, рост новообразования инфильтрирующий и быстрый [37, 38].

Злокачественные опухоли, бедные стромой, растут быстро, богатые стромой – более медленно, но всё же быстрее, чем доброкачественные. Иногда злокачественные новообразования растут неравномерно: рост их ускоряется после травмы, при беременности, но замедляется при развитии воспаления в области опухоли [39, 40].

Выделяют дифференцированные (высоко-, умеренно- и низкодифференцированные)

– менее злокачественные и недифференцированные – более злокачественные опухоли. Установление степени дифференцировки, а значит и степени злокачественности опухоли имеет большое практическое значение [41, 42].

Злокачественные опухоли дают метастазы – рецидивируют, оказывают не только местное, но и общее влияние на организм. Метастазирование проявляется в том, что опухолевые клетки попадают в кровеносные и лимфатические сосуды, образуют опухолевые эмболы, уносятся током крови и лимфы от основного узла, задерживаются в капиллярах органов или в лимфатических узлах и там размножаются. Так возникают метастазы, или вторичные (дочерные) опухолевые узлы, в лимфатических узлах, печени, легких, головном мозге и других органах.

Различают гематогенные, лимфогенные, имплантационные и смешанные метастазы [43, 44]. Одни злокачественные опухоли метастазируют главным образом по току крови (гематогенные метастазы), другие – по току лимфы в лимфатические узлы (лимфогенные метастазы), а затем уже попадают в ток крови. Об имплантационных (контактных) метастазах говорят при распространении клеток по серозным оболочкам, прилежащим к узлу опухоли [2, 45, 46].

Чаще в метастазах опухоль имеет то же строение, что и в основном узле. Клетки метастаза могут продуцировать те же секреты и инкреты, что и клетки основного узла. Однако опухолевые клетки в метастазах могут дифференцироваться и становиться более зрелыми, или, напротив, приобретать большую степень катаплазии по сравнению с первичным узлом. В таких случаях по гистологической структуре метастаза установление природы и локализации первичного узла опухоли затруднено. В метастазах нередко возникают вторичные изменения (некроз кровоизлияние и др.). Вновь возникшие новообразования, как правило, растут быстрее, чем основной узел опухоли, поэтому нередко крупнее его. Так, например, диаметр раковой опухоли желудка может достигать 1-2 см, а диаметр ее гематогенных метастазов в печени – 10-20 см. Естественно, что в клинической картине болезни на первое место выступают изменения печени.

Время, необходимое для развития метастаза, может быть различным. В одних случа-

ях метастазы появляются очень быстро, вслед за возникновением первичного узла, в других – они развиваются через 1-2 года. Возможны так называемые поздние латентные, или дремлющие, метастазы, которые возникают через много (7-10) лет после радикального удаления первичного узла опухоли. Такого рода метастазы особенно характерны для рака молочной железы.

Рецидивирование опухоли – появление ее на том месте, откуда она была удалена хирургическим путем или с помощью лучевой терапии. Опухоль развивается из отдельных опухолевых клеток, оставшихся в зоне опухолевого поля. Рецидивы опухоли иногда возникают из ближайших лимфогенных метастазов, которые не были удалены во время операции [3, 47, 48].

Влияние опухоли на организм может быть местным и общим. Местное влияние опухоли зависит от ее характера: доброкачественная опухоль лишь сдавливает окружающие ткани и соседние органы, злокачественная – разрушает их, приводя к тяжелым последствиям. Общее влияние на организм особенно характерно для злокачественных опухолей. Оно выражается в нарушениях обмена веществ, развитии кахексии. Так, при злокачественных опухолях происходит изменение активности ферментов в крови, уменьшение содержания белков и липидов, увеличение СОЭ, снижение числа эритроцитов в крови и ряд других отклонений от нормы [17, 49, 50].

Морфогенез опухолей

Морфогенез опухолей, или механизм их развития в морфологическом освещении, можно разделить на стадию предопухолевых изменений и стадию формирования и роста опухоли. Предопухолевые изменения являются обязательной стадией развития опухоли. Выявление таких изменений имеет не только теоретическое, но и большое практическое значение. Оно позволяет выделять группы повышенного риска в отношении возможности развития опухоли того или иного органа, предупреждать возникновение опухоли и диагностировать ее как можно раньше [34, 47].

Среди предопухолевых морфологи выделяют так называемые фоновые изменения, проявляющиеся дистрофией и атрофией, ги-

перплазией и метаплазией. Эти изменения, ведущие к структурной перестройке органов и тканей, становятся основой для возникновения очагов гиперплазии и дисплазии, которые и рассматриваются как собственно предопухолевые. Наибольшее значение среди предопухолевых изменений в последнее время придают клеточной дисплазии, под которой понимают нарастание атипизма клеток в связи с нарушением координации между их пролиферацией и дифференцировкой. Выделяют несколько степеней дисплазии клеток, причем крайнюю степень ее трудно отграничить от опухоли [39, 47].

Исходя из того, что одни предраковые состояния обязательно переходят в рак, а другие – не переходят, их делят на облигатный и факультативный предрак. Облигатный предрак, т.е. предрак, обязательно завершающийся развитием злокачественного заболевания, чаще связан с наследственным предрасположением. Это врожденный полипоз толстой кишки, пигментная ксеродерма, нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена), нейробластома сетчатки и др. К факультативному предраку относят гиперпластически-диспластические процессы, а также некоторые дисэмбриоплазии.

Так называемый латентный период рака, т.е. период существования предрака до развития онкологии, для опухолей разной локализации отличается и исчисляется иногда многими годами (до 30-40 лет). Понятие «латентный период рака» применимо лишь к облигатному предраку.

Формирование опухоли, или переход предопухолевых изменений в опухоль, изучено недостаточно. На основании экспериментальных данных можно предположить следующую схему развития опухоли [11, 29, 46]:

1. Нарушение регенераторного процесса.
2. Предопухолевые изменения, характеризующиеся гиперплазией и дисплазией.
3. Возникающая стадийно малигнизация пролиферирующих клеток.
4. Возникновение опухолевого зачатка.
5. Прогрессия опухоли.

Гистогенез опухоли

Гистогенез опухоли – определение ее тканевого происхождения. Выяснение гистогенеза опухоли имеет большое практическое значение не только для правильной морфо-

логической диагностики опухоли, но и для выбора и назначения обоснованного лечения. Известно, что опухоли разного тканевого происхождения проявляют неодинаковую чувствительность к лучевой терапии и химическим препаратам. Гистогенез опухоли и гистологическая структура опухоли – понятия неравнозначные. По гистологической структуре опухоль может приближаться к той или иной ткани, хотя гистогенетически с этой тканью не связана. Это объясняется возможностью крайней изменчивости структуры клетки в онкогенезе, отражающей морфологическую катаплазию [1, 5, 13, 32, 50].

Гистогенез опухоли устанавливается с помощью морфологического изучения строения и сравнения клеток опухоли с различными этапами онтогенетического развития клеток органа или ткани, в которых развилась данная опухоль. В новообразованиях, построенных из дифференцированных клеток, гистогенез устанавливается сравнительно легко, так как сохраняется большое сходство опухолевых клеток с клетками ткани или органа, из которого опухоль возникает. В опухолях из недифференцированных клеток, потерявших сходство с клетками исходной ткани и органа, установить гистогенез очень трудно, а иногда невозможно. Поэтому существуют еще опухоли неустановленного гистогенеза, хотя число таких опухолей уменьшается благодаря использованию новых методов исследования: электронно-микроскопического, иммуногистохимического, гисто- и цитоферментохимического и, особенно, эксплантации тканей и тканевых структур. Было показано, что клетки организма при опухолевом превращении не утрачивают сложившихся в фило- и онтогенезе специфических свойств [4, 7, 33].

Обычно опухоль возникает в тех участках тканей и органов, где в ходе регенерации наиболее интенсивно идет размножение клеток – в так называемых пролиферативных центрах роста. Здесь встречаются менее дифференцированные клетки (клетки-предшественницы) и чаще появляются условия для развития клеточной дисплазии с последующей трансформацией в опухоль. Такие центры наблюдаются в периваскулярной ткани, в базальной зоне многослойного плоского эпителия, в криптах слизистых оболочек. Источником возникновения опухоли могут быть участки

метаплазии эпителия; появляющиеся при этом недифференцированные клетки подвергаются катаплазии. Иногда опухоль возникает из отщепившихся в эмбриогенезе тканевых зачатков, тканевых дистопий.

В зависимости от происхождения из дериватов различных зародышевых листков опухоли разделяются на эндо-, экто- и мезодермальные. Опухоли, состоящие из дериватов двух или трех зародышевых листков, называются смешанными и относятся к группе тератом и тератобластом. При возникновении опухолей сохраняется закон специфической производительности тканей, т.е. эпителиальная опухоль развивается только из эпителия, мышечная – из гладких или поперечнополосатых мышц, нервная – из различных клеток нервной системы, костная – из костной ткани и т.д. [36, 38].

Опухоли классифицируют исходя из их принадлежности к определенной ткани. По этому принципу выделяют 7 групп опухолей, в каждой из которых есть доброкачественные и злокачественные формы:

1. Эпителиальные опухоли без специфической локализации.
2. Опухоли экзо- и эндокринных желез и специфических эпителиальных покровов.
3. Мягкотканые опухоли.
4. Опухоли меланинообразующей ткани.
5. Опухоли нервной системы и оболочек мозга.
6. Гемобластомы.
7. Тератомы (дисэмбриональные опухоли).

Прогрессия опухолей

В 1969 г. Фулдс на основании данных экспериментальной онкологии создал теорию прогрессии опухолей. По этой теории опухоль рассматривается как образование, непрерывно прогрессирующее через качественно отличные стадии, под которыми подразумеваются наследуемые изменения необратимого характера одного или нескольких отчетливо проявляющихся признаков. Приобретение опухолевых свойств происходит стадийно, в результате смены одной популяции клеток другой популяцией путем отбора клеточных клонов или мутации опухолевых клеток [10, 16, 18, 44]. Так создается основа автономности клеток и их максимальной приспособленности к среде. По

теории прогрессии опухолей сроки прохождения стадий развития могут значительно варьировать, появляться независимо друг от друга и создавать различные комбинации признаков (независимая прогрессия различных признаков опухоли). Опухоли одного и того же типа не достигают конечного результата одним и тем же путем: одни опухоли приобретают свои окончательные свойства сразу (прямой путь), другие – пройдя ряд промежуточных стадий (непрямой путь) [37]. В ходе прогрессии, как правило, происходит отбор альтернативного пути развития, при этом становление опухоли в направлении прогрессии никогда нельзя считать завершенным.

Литература

1. Ермоленко, А. Е. Этиологическая классификация опухолей и механизмы канцерогенеза / А. Е. Ермоленко // Мат. морфология. Электрон. математика и медико-биол. журн. – 2012. – Т. 1, вып. 2. – Режим доступа: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-34-html/ermolenko/ermolenko.htm>. – Дата доступа: 25.12.2016.
2. Генетические факторы риска развития рака мочевого пузыря / В. Н. Павлов [и др.] // Эксперим. и клин. урология. – 2010. – № 2. – С. 25–31.
3. Вайшля, Н. А. Исследование корреляций экспрессии опухолеспецифического белка сурвивина и его природных ингибиторов SMAC и PML : дис. ... канд. биол. наук : 03.00.03 / Н. А. Вайшля. – М., 2009. – 100 с.
4. Harari, D. Molecular mechanisms underlying ErbB2/HER2 action in breast cancer / D. Harari, Y. Yarden // Oncogene. – 2000 Dec. – Vol. 19, N 53. – P. 6102–6114.
5. Молекулярные особенности почечно-клеточного рака: ранняя диагностика и перспективы терапии / О. В. Ковалева [и др.] // Успехи молекуляр. онкологии. – 2014. – № 2. – С. 36–43.
6. Промоторы со специфической активностью в раковых клетках при генной терапии меланомы / В. В. Плешкан [и др.] // Acta Naturae. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 14–23.
7. Уласов, И. В. Разработка аденовирусного генно-инженерного препарата для лечения глиобластомы в модельных системах : дис. ... д-ра биол. наук : 14.01.12 / И. В. Уласов. – М., 2015. – 255 с.
8. Экспрессия c-erbB-2 (HER2/neu) при раке желудка: клинико-морфологические особенности / А. С. Зенюков [и др.] // Сибир. онкол. журн. – 2011. – № 1. – С. 5–10.
9. Факторы прогноза при раке молочной железы / А. А. Божок [и др.] // Современ. онкология. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 49.
10. Биологически направленная (таргетная) терапия рака молочной железы / В. Ф. Семиглазов [и др.] // Рос. мед. журн. – 2007. – № 25. – С. 1912.
11. Выявление однонуклеотидных полиморфизмов (r160w, R151c, d294h) в гене рецептора меланокор-

- тина 1 (mc1r) биолюминесцентным анализом / Е. Е. Башмакова [и др.] // Молекуляр. биология. – 2015. – Т. 49, № 6. – С. 953–958.
12. Иванов, А. В. Общие черты в организации участков связывания рибосомного белка s26e на кодирующей его пре-мРНК и 18S рРНК / А. В. Иванов, А. А. Малыгин, Г. Г. Карпова // Молекуляр. биология. – 2014. – Т. 48, № 3. – С. 491–499.
13. Newman, D. J. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010 / D. J. Newman, G. M. Cragg // J. Nat. Prod. – 2012 Mar. – Vol. 75, N 3. – P. 311–335.
14. Oleanolic acid and its synthetic derivatives for the prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical evidence / M. K. Shanmugam [et al.] // Cancer Lett. – 2014 May. – Vol. 346, N 2. – P. 206–216.
15. Anti-viral effects of urosolic acid on guinea pig cytomegalovirus in vitro / J. Zhao [et al.] // J. Huazhong. Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. – 2012 Dec. – Vol. 32, N 6. – P. 883–887.
16. Interferon, ribavirin, 6-azauridine and glycyrrhizin: antiviral compounds active against pathogenic flaviviruses / J. M. Crance [et al.] // Antiviral Res. – 2003 Mar. – Vol. 58, N 1. – P. 73–79.
17. Inhibition of human enterovirus 71 replication by pentacyclic triterpenes and their novel synthetic derivative / C. Zhao [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 2014. – Vol. 62, N 8. – P. 764–771.
18. Glycyrrhizin exerts antioxidative effects in H5N1 influenza A virus-infected cells and inhibits virus replication and pro-inflammatory gene expression / M. Michaelis [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, N 5. – P. e19705.
19. Anti-hepatocellular carcinoma activity using human HepG2 cells and hepatotoxicity of 6-substituted methyl 3-aminothieno[3,2-b]pyridine-2-carboxylate derivatives: in vitro evaluation, cell cycle analysis and QSAR studies / R. M. Abreu [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2011 Dec. – Vol. 46, N 12. – P. 5800–5806.
20. Analysis of gene expression profiles in HeLa cells in response to overexpression or siRNA-mediated depletion of NASP / O. M. Alekseev [et al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2009 May. – Vol. 7. – P. 45.
21. Arnold, C. N. Role of hMLH1 promoter hypermethylation in drug resistance to 5-fluorouracil in colorectal cancer cell lines / C. N. Arnold, A. Goel, C. R. Boland // Int. J. Cancer. – 2003 Aug. – Vol. 106, N 1. – P. 66–73.
22. Brooks, G. F. Herpesviruses / G. F. Brooks, J. S. Butel, S. A. Morse // Medical Microbiology / G. F. Brooks [et al.]. – New York : McGraw-Hill, 2007. – P. 429–453.
23. Breast cancer cell lines: friend or foe? / S. E. Burdall [et al.] // Breast. Cancer. Res. – 2003. – Vol. 5, N 2. – P. 89–95.
24. Gene expression profiling of HeLa cells in G1 or G2 phases / M. A. Chaudhry [et al.] // Oncogene. – 2002 Mar. – Vol. 21, N 12. – P. 1934–1942.
25. Cytotoxicity of 2,3-dichloro-5,8-dimethoxy-1,4-naphthoquinone in androgen-dependent and-independent prostate cancer cell lines / R. L. Copeland [et al.] // Anticancer Res. – 2007 May-Jun. – Vol. 27, N 3B. – P. 1537–1546.
26. Draganov, M. McCoy and McCoy-Plovdiv cell lines in experimental and diagnostic practice – past, present and perspectives / M. Draganov, M. Murdjeva, T. Michailova-Topalska // J. Cult. Collect. – 2005. – Vol. 4, N 1. – P. 3–16.
27. Molecular characterization of permanent cell lines from primary, metastatic and recurrent malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) with underlying neurofibromatosis-1 / Y. Fang [et al.] // Anticancer Res. – 2009 Apr. – Vol. 29, N 4. – P. 1255–1262.
28. Clustering phenotype populations by genome-wide RNAi and multiparametric imaging / F. Fuchs [et al.] // Mol. Syst. Biol. – 2010 Jun. – Vol. 6. – P. 370.
29. Lung cancer cell lines as tools for biomedical discovery and research / A. F. Gazdar [et al.] // J. Natl. Cancer. Inst. – 2010 Sep. – Vol. 102, N 17. – P. 1310–1321.
30. Histone deacetylase activity modulates alternative splicing / J. Hnilicová [et al.] // PLoS One. – 2010 Feb. – Vol. 6, N 2. – P. e16727.
31. Аничков, Н. М. Учение об апоптозе на современном этапе / Н. М. Аничков // Учен. зап. СПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 1999. – Вып. 4. – С. 31–40.
32. Williams, G. M. Mechanisms of chemical carcinogenesis and application in human cancer risk assessment / G. M. Williams // Toxicol. – 2001 Sep. – Vol. 166, N 1/2. – P. 3–10.
33. Аничков, Н. М. Биологические и клиничко-морфологические аспекты учения о метастазировании злокачественных опухолей / Н. М. Аничков // Мед. академ. журн. – 2003. – № 1. – С. 3–13.
34. Аничков, Н. М. О морфологии и классификации опухолеподобных и раковых поражений предстательной железы / Н. М. Аничков, Н. А. Плотникова // Арх. патологии. – 2001. – № 5. – С. 44–50.
35. Gastric adenocarcinoma pathomorphology and molecular pathology / M. Werner [et al.] // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2001 Apr. – Vol. 127, N 4. – P. 207–216.
36. Little, J. B. Radiation carcinogenesis / J. B. Little // Carcinogenesis. – 2000 Mar. – Vol. 21, N 3. – P. 397–404.
37. Webb, C. P. Genes that regulate metastases and angiogenesis / C. P. Webb, G. F. Vande Woude // J. Neuro-Oncol. – 2000. – Vol. 50, N 1/2. – P. 71–87.
38. Новик, А. А. Генетика в клинической медицине / А. А. Новик, Т. А. Камилова, В. Н. Цыган. – СПб. : ВМедА, 2001. – 219 с.
39. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека : руководство в 2 т. / под ред. Н. А. Краевско-го, А. В. Смольяникова, Д. С. Саркисова. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1993.
40. Худолей, В. В. Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия / В. В. Худолей. – СПб. : НИИ Химии СПбГУ, 1999. – 419 с.
41. Hereditary breast cancer: a review / B. Arver [et al.] // Semin. Cancer Biol. – 2000 Aug. – Vol. 10, N 4. – P. 271–288.
42. Bertram, J. S. The molecular biology of cancer / J. S. Bertram // Mol. Aspects Med. – 2001 Dec. – Vol. 21, N 6. – P. 167–223.
43. Berx, G. The-cadherin/catenin complex: an important gatekeeper in breast cancer tumorigenesis and malignant progression / G. Berx, F. Van Roy // Breast Cancer Res. – 2001. – Vol. 3, N 5. – P. 289–293.
44. Billings, C. G. Asbestos exposure, lung cancer and asbestosis / C. G. Billings, P. Howard // Monaldi Arch.

- Chest. Dis. – 2000 Apr. – Vol. 55, N 2. – P. 51–162.
45. Butel, J. S. Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease / J. S. Butel // Carcinogenesis. – 2000. – Vol. 21, N 3. – P. 405–426.
 46. E-cadherin and alpha-catenin expression during tumor progression of cervical carcinoma / F. Carico [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2001 Feb. – Vol. 80, N 2. – P. 156–161.
 47. Demons, M. Estrogen and the risk of breast cancer / M. Demons, P. Goss // N. Engl. J. Med. – 2001 Jan. – Vol. 344, N 4. – P. 276–285.
 48. Fong, K. M. Molecular pathogenesis of lung cancer / K. M. Fong, Y. Sekido, J. D. Minna // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1999 Dec. – Vol. 118, N 6. – P. 1136–1152.
 49. Haber, D. Roads leading to breast cancer / D. Haber // N. Engl. J. Med. – 2000 Nov. – Vol. 343, N 21. – P. 1566–1568.
 50. Hanahan, D. The hallmarks of cancer / D. Hanahan, R. A. Weinberg // Cell. – 2000 Jan. – Vol. 100, N 1. – P. 57–70.

Поступила 02.11.2016 г.

Принята в печать 09.12.2016 г.

References

1. Ermolenko AE. Etiological classification of tumors and mechanisms of a carcinogenesis. *Mat Morfologiya Elektron Matematika Mediko-Biol Zhurn.* 2012;1;(vyp 2). *Rezhim dostupa:* <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-34-html/ermolenko/ermolenko.htm>. *Data dostupa:* 25.12.2016. (In Russ.)
2. Pavlov VN, Izmaylov AA, Viktorova TV, Izmaylova SM, Galimzyanov VZ, Akhmadishina LZ. Genetic risk factors of development of cancer of bladder. *Eksperim Klin Urologiya.* 2010;(2):25-31. (In Russ.)
3. Vayshlya NA. The study of correlations of expression of a tumor protein survivin and its natural inhibitor SMAC and PML: dis ... kand biol nauk: 03.00.03. Moscow, RF; 2009. 100 p. (In Russ.)
4. Harari D, Yarden Y. Molecular mechanisms underlying ErbB2/HER2 action in breast cancer. *Oncogene.* 2000 Dec;19(53):6102-14.
5. Kovaleva OV, Nazarova OR, Matveev VB, Grachev AN. Molecular characteristics of renal cell carcinoma: early diagnosis and therapy prospects. *Uspekhi Molekular Onkologii.* 2014;(2):36-43. (In Russ.)
6. Pleshkan VV, Alekseenko IV, Zinov'yeva M V, Vinogradova TV, Sverdlov ED. Promoters with specific activity in the cancer cells in gene therapy of melanoma. *Acta Naturae.* 2011;3(2):14-23. (In Russ.)
7. Ulasov IV. The development of adenovirus genetically engineered drug for the treatment of glioblastoma in model systems: dis ... d-ra biol nauk: 14.01.12. Moscow, RF; 2015. 255 p. (In Russ.)
8. Zenyukov AS, Borovskaya TF, Stilidi IS, Nikulin MP, Kurpas EK, Zenyukova TV, et al. The expression of c-erbB-2 (HER2/neu) in cancer of the stomach: clinico-morphological features. *Sibir Onkol Zhurn.* 2011;(1):5-10. (In Russ.)
9. Bozhok AA, Semiglazov VF, Semiglazov VV, Arzumano AS, Kletsel AE. Forecast factors at a breast cancer. *Sovremen Onkologiya.* 2005;7(1):49. (In Russ.)
10. Semiglazov VF, Ivanov VG, Semiglazov VV, Krivorotko PV, Malodusheva AA, Kolarkova VV, Shamina EA, Kochetova IA. Biologically referred (targetny) therapy of a breast cancer. *Ros Med Zhurn.* 2007;(25):1912. (In Russ.)
11. Bashmakova EE, Krasitskaya VV, Bondar' AA, Frank LA. Identification of single-nucleotide polymorphisms (r160w, R151c, d294h) in the gene melanocortin receptor 1 (mc1r) bioluminescent analysis. *Molekular Biologiya.* 2015;49(6):953-8. doi: 10.7868/S0026898415050031 (In Russ.)
12. Ivanov AV, Malygin AA, Karpova GG. Common features in the organization of binding site ribosomal protein s26e on the coding of its pre-mRNA and 18S rRNA. *Molekular Biologiya.* 2014;48(3):491-9. (In Russ.)
13. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod.* 2012 Mar;75(3):311-35. doi: 10.1021/np200906s
14. Shanmugam MK, Dai X, Kumar AP, Tan BK, Sethi G, Bishayee A. Oleanolic acid and its synthetic derivatives for the prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical evidence. *Cancer Lett.* 2014 May;346(2):206-16. doi: 10.1016/j.canlet.2014.01.016
15. Zhao J, Chen J, Liu T, Fang J, Wan J, Zhao J, et al. Anti-viral effects of urosolic acid on guinea pig cytomegalovirus in vitro. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2012 Dec;32(6):883-7. doi: 10.1007/s11596-012-1052-0
16. Crance JM, Scaramozzino N, Jouan A, Garin D. Interferon, ribavirin, 6-azauridine and glycyrrhizin: antiviral compounds active against pathogenic flaviviruses. *Antiviral Res.* 2003 Mar;58(1):73-9.
17. Zhao CH, Xu J, Zhang YQ, Zhao LX, Feng B. Inhibition of human enterovirus 71 replication by pentacyclic triterpenes and their novel synthetic derivative. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2014;62(8):764-71.
18. Michaelis M, Geiler J, Naczek P, Sithisarn P, Leutz A, Doerr HW, et al. Glycyrrhizin exerts antioxidative effects in H5N1 influenza A virus-infected cells and inhibits virus replication and pro-inflammatory gene expression. *PLoS One.* 2011;6(5):e19705. doi: 10.1371/journal.pone.0019705
19. Abreu RM, Ferreira IC, Calhelha RC, Lima RT, Vasconcelos MH, Adegas F, et al. Anti-hepatocellular carcinoma activity using human HepG2 cells and hepatotoxicity of 6-substituted methyl 3-aminothieno[3,2-b]pyridine-2-carboxylate derivatives: in vitro evaluation, cell cycle analysis and QSAR studies. *Eur J Med Chem.* 2011 Dec;46(12):5800-6. doi: 10.1016/j.ejmech.2011.09.029
20. Alekseev OM, Richardson RT, Alekseev O, O'Rand MG. Analysis of gene expression profiles in HeLa cells in response to overexpression or siRNA-mediated depletion of NASP. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009 May;7:45. doi: 10.1186/1477-7827-7-45
21. Arnold CN, Goel A, Boland CR. Role of hMLH1

- promoter hypermethylation in drug resistance to 5-fluorouracil in colorectal cancer cell lines. *Int J Cancer*. 2003 Aug;106(1):66-73.
22. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Herpesviruses. In: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA. *Medical Microbiology*. New York: McGraw-Hill; 2007. P. 429-53.
23. Burdall SE, Hanby AM, Lansdown MR, Speirs V. Breast cancer cell lines: friend or foe? *Breast Cancer Res*. 2003;5(2):89-95.
24. Chaudhry MA, Chodosh LA, McKenna WG, Muschel RJ. Gene expression profiling of HeLa cells in G1 or G2 phases. *Oncogene*. 2002 Mar;21(12):1934-42. doi: 10.1038/sj.onc.1205264
25. Copeland RL Jr, Das JR, Bakare O, Enwerem NM, Berhe S, Hillaire K, et al. Cytotoxicity of 2,3-dichloro-5,8-dimethoxy-1,4-naphthoquinone in androgen-dependent and-independent prostate cancer cell lines. *Anticancer Res*. 2007 May-Jun;27(3B):1537-46.
26. Draganov M, Murdjeva M, Michailova-Topalska T. McCoy and McCoy-Plovdiv cell lines in experimental and diagnostic practice – past, present and perspectives. *J Cult Collect*. 2005;4(1):3-16.
27. Fang Y, Elahi A, Denley RC, Rao PH, Brennan MF, Jhanwar SC. Molecular characterization of permanent cell lines from primary, metastatic and recurrent malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) with underlying neurofibromatosis-1. *Anticancer Res*. 2009 Apr;29(4):1255-62.
28. Fuchs F, Pau G, Kranz D, Sklyar O, Budjan C, Steinbrink S, et al. Clustering phenotype populations by genome-wide RNAi and multiparametric imaging. *Mol Syst Biol*. 2010 Jun;6:370. doi: 10.1038/msb.2010.25
29. Gazdar AF, Girard L, Lockwood WW, Lam WL, Minna JD. Lung cancer cell lines as tools for biomedical discovery and research. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Sep;102(17):1310-21. doi: 10.1093/jnci/djq279
30. Hnilicová J, Hozeifí S, Dušková E, Icha J, Tománková T, Staněk D. Histone deacetylase activity modulates alternative splicing. *PLoS One*. 2011 Feb;6(2):e16727. doi: 10.1371/journal.pone.0016727
31. Anichkov NM. The doctrine of apoptosis at the present stage. *Uchen Zap SPb GMU im akad IP Pavlova*. 1999;(Vyp 4):31-40. (In Russ.)
32. Williams GM. Mechanisms of chemical carcinogenesis and application in human cancer risk assessment. *Toxicology*. 2001 Sep;166(1-2):3-10.
33. Anichkov NM. Biological and morphological aspects of the doctrine of metastasis of malignant tumors. *Med Akadem Zhurn*. 2003;(1):3-13. (In Russ.)
34. Anichkov NM, Plotnikova NA. On the morphology and classification of the tumor and cancerous lesions of the prostate. *Arkh Patologii*. 2001;(5):44-50. (In Russ.)
35. Werner M, Becker KF, Keller G, Höfler H. Gastric adenocarcinoma pathomorphology and molecular pathology. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2001 Apr;127(4):207-16.
36. Little JB. Radiation carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2000 Mar;21(3):397-404.
37. Webb CP, Vande Woude GF. Genes that regulate metastases and angiogenesis. *J Neuro-Oncol*. 2000;50(1-2):71-87. doi: 10.1023/A:1006466605356
38. Novik AA, Kamilova TA, Tsygan VN. Genetics in clinical medicine. Saint Petersburg, RF: VMedA; 2001. 219 p. (In Russ.)
39. Kraevskiy NA, Smol'yannikov AV, Sarkisov DS, red. *Pathoanatomical diagnosis of human tumors: rukovodstvo v 2 t. 4-e izd pererab i dop*. Moscow, RF: Meditsina; 1993. (In Russ.)
40. Khudoley VV VV. Carcinogens: characteristics, patterns, action mechanisms. Saint Petersburg, RF: NII Khimii SPbGU; 1999. 419 p. (In Russ.)
41. Arver B, Du Q, Chen J, Luo L, Lindblom A. Hereditary breast cancer: a review. *Semin Cancer Biol*. 2000 Aug;10(4):271-88. doi: 10.1006/scbi.2000.0325
42. Bertram JS. The molecular biology of cancer. *Mol Aspects Med*. 2000 Dec;21(6):167-223.
43. Berx G, Van Roy F. The-cadherin/catenin complex: an important gatekeeper in breast cancer tumorigenesis and malignant progression. *Breast Cancer Res*. 2001;3(5):289-93.
44. Billings CG, Howard P. Asbestos exposure, lung cancer and asbestosis. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2000 Apr;55(2):151-6.
45. Butel JS. Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. *Carcinogenesis*. 2000 Mar;21(3):405-26.
46. Carico E, Atlante M, Bucci B, Nofroni I, Vecchione A. E-cadherin and alpha-catenin expression during tumor progression of cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2001 Feb;80(2):156-61.
47. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2001 Jan;344(4):276-85.
48. Fong KM, Sekido Y, Minna JD. Molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Dec;118(6):1136-52. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223(99)70121-2
49. Haber D. Roads leading to breast cancer. *N Engl J Med*. 2000 Nov;343(21):1566-8. doi: 10.1056/NEJM200011233432111
50. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan;100(1):57-70.

Submitted 02.11.2016

Accepted 09.12.2016

Сведения об авторах:

Побяржин В.В. – к.б.н., доцент, докторант кафедры инфекционных болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Пашинская Е.С. – к.б.н., доцент кафедры медицинской биологии и общей генетики, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Семенов В.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;
Дмитраченко Т.И. – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;
Шляхтунов Е.А. – к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК и ПК, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Pobyarzhin V. V. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, doctoral candidate of the Chair of Infectious Diseases, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Pashinskaya E. S. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Medical Biology & General Genetics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Semenov V. M. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Infectious Diseases, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Dmitrachenko T. I. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Infectious Diseases, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Shlyakhtunov E. A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Oncology with the courses of Radiation Diagnosing & Radiation Therapy of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет, кафедра инфекционных болезней. E-mail: tulovo22@rambler.ru – Побыржин Вячеслав Войтехович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Infectious Diseases. E-mail: tulovo22@rambler.ru – Pobyarzhin Vyacheslav V.