

*Ф.Д. ЕВЧЕВ, В.В. ГАЕВСКИЙ***ФАКТОРЫ, ИНИЦИИРУЮЩИЕ ЦИКЛ И АКТИВНОСТЬ НЕОПЛАСТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В ГОРТАНИ***Одес. нац. мед. ун-т (дир. – акад. НАМН Украины В.Н. Запорожан)*

Раковая опухоль – дистрофическая пролиферативная реакция тканей и клеток организма на действие внешних и внутренних факторов, стойко нарушающих строение и обменные процессы в клетке на фоне генетической нестабильности [35].

Одной из актуальных задач современной онкологии является поиск информативных биохимических критериев контролирования и прогнозирования эволюции злокачественного опухолевого процесса на этапе его диагностики и лечения [1, 2, 6, 7, 13, 34, 36].

Причины возникновения рака гортани, впрочем, как и всех других злокачественных новообразований, до конца не установлены [22]. Неуклонный рост ЛОР-онкозаболеваний связан, с одной стороны, с повышением содержания канцерогенных и коканцерогенных факторов в окружающей среде, а с другой – со снижением иммунологически обусловленной сопротивляемости организма к действию этих факторов, которые особенно часто наблюдаются в развитых странах мира [1, 6, 12, 35].

Так, например, в Китае за последние 3 года количество онкологических заболеваний увеличилось на 60% [23, 36].

Предрасположенность к раку есть у каждого жителя планеты на генетическом уровне, но запускают механизм развития болезни пролонгированное действие канцерогенных факторов (агрессивных экзо – и эндогенных) и иммунобиологические сбои непосредственно в самом организме [1, 6]. К канцерогенам относятся химические (раз-

личные химические соединения) и физические факторы (радионуклиды), которые, попав в организм, приводят к иммунобиохимическим стрессам, к накоплению собственных нитрозаминов и агрессивных окислительных радикалов, а также являются инициаторами и промоторами неопластического процесса [6].

Наблюдаемые при этом частые и длительные оксидативные стрессы, негативные эмоции, вредные привычки и неправильный режим питания ведут к истощению не только физических, но и иммунобиологических сил организма человека [6, 23].

Действие вышеизложенных факторов вызывают острое воспаление, при котором происходит нарушение физиологического тканевого гомеостаза организма и возникновение различных осложнений [28]. Все это является ответной реакцией на воздействие накопившегося в организме гомотоксина и рассматривается уже как болезнь – гомотоксикоз [30]. При этом страдает надзор за процессом пролиферации и нарушается регуляция роста и дифференцировки в тканях, что приводит к опухолевому процессу [9, 34, 40].

Патогенез злокачественной опухоли сопровождается хроническим оксидативным стрессом, поэтому во всех случаях появляется интоксикация как паранеопластический синдром [24, 38].

Известно, что основным показателем хронического оксидативного процесса является перекисное окисление липидов [9]. У больных с неопластическим заболеванием

наблюдается повышение уровня перекисного окисления, что приводит к нарушению звеньев клеточного метаболизма, накоплению токсических продуктов и возникновению синдрома эндотоксикоза [25]. Основное действие токсических продуктов – повреждение плазматических мембран клеток и ДНК [12].

Следует учесть и физиологические процессы жизнедеятельности клеток организма человека, в котором каждую секунду возникает несколько мутантных клеток [8]. При этом ежедневно в организме рождаются миллионы новых клеток, которые мутируют и могут при определенных условиях превратиться в злокачественную опухоль [12].

Установлено, что во всех нормальных клетках есть гены, очень близкие по структуре к известным вирусным онкогенам [29]. Их известно уже около 100. Эти гены регулируют нормальное поведение клетки – ее ответы на ростовые факторы, на гормоны, нормальный темп и «расписание» её делений. Протоонкогены находятся под контролем других генов [4, 10, 12]. Мутации протоонкогенов выводят их из-под воздействия контролирующих генов, в результате чего они становятся автономными. Как правило, опухолеродное влияние различных канцерогенных факторов приводит к постоянной активности протоонкогена. Так, хромосомные транслокации могут перенести протоонкоген в новое положение – под контроль постоянно активного промотора [12, 44].

В результате этого переноса протоонкоген начинает работать непрерывно, не давая клетке выйти из цикла делений или посылая непрерывные сигналы с мембраны в ядро, или приводя к синтезу ростовых факторов. Некоторые опухолевые вирусы сами по себе не содержат онкогена, но, встраиваясь в хромосому рядом с протоонкогеном, активируют его, вызывая непрерывную активность («вставочный» канцерогенез).

Канцерогенные факторы обладают высокой мутагенной активностью, вызывая мутации в различных генах, в том числе и в протоонкогенах. Эти мутации могут вести либо к нарушению регуляции протоонкогена, и тогда он выходит из-под контроля,

либо к изменению свойств белка, кодируемого этим онкогеном.

Наиболее изученным среди опухолевых супрессоров является антионкоген p53. Последний представляет собой «сторож» генома, который в норме распознает и исправляет сублетальные ошибки, регулярно возникающие в ходе репликации ДНК. В обычных условиях p53 находится в латентной форме и имеет слабую транскрипционную активность [11].

На возникновение злокачественного процесса влияет также дисбаланс железа и меди [28]. Избыток железа в организме, который проявляется в повышении концентрации железа в сыворотке крови и степени насыщенности железом сыворотки, является фактором риска развития опухолей различной этиологии. К тому же железо – критично необходимо для роста опухолевых клеток как кофакторрибонуклеотидредуктазы – ключевого фермента синтеза ДНК и регулятора пролиферации клеток.

Одной из главных мишеней токсического действия железа являются митохондрии [3]. При этом происходит угнетение синтеза АТФ, сдвиг в направлении гликолитического типа обмена, характерного для опухолевых тканей [33]. Железо увеличивает продукцию проканцерогенных радикалов O₂, влияет на активацию промотора, но не на инициацию, усиливает окислительный стресс, в частности перекисное окисление липидов, связанный с опухолевой промоцией. Избыток железа (при пролонгированном дисбалансе) приводит к поражению печени, сердца и поджелудочной железы [45, 47]. При поражении печени нарушается цикл образования белка – трансферрина, который транспортирует железо к органам и тканям [25].

Анализируя вышеизложенное, можно сделать заключение, что на фоне генетической нестабильности и нарушения метаболизма железа/меди накапливаются токсические метаболиты в клетке и лимфе [37], приводящие к микролимфотромбозу и острому воспалению ткани, а также к усилению оксидативного стресса [18, 20, 46]. При этом постоянно рождаются и накапливаются клетки-мутанты, которые образуют раковую опухоль [16].

Сегодня доказано, что особая роль во взаимоотношениях местного патологического процесса и регуляторных гомеостатических систем принадлежит иммунологическому надзору [39.]. В последние десятилетия установлено, что бластоматозному процессу сопутствует дисбаланс иммунной системы с преобладанием факторов, лимитирующих иммунный ответ организма, причем иммунологические нарушения могут возникать на ранних этапах онкогенеза, т.е. до формирования диагностируемой опухоли [41].

Такой дисбаланс иммунной системы способствует переходу местного воспалительного процесса в хронический, ослабляет контролирование пролиферации и дифференцировки эпителия гортани, играет важную роль в «ускользании» злокачественного новообразования от воздействия противоопухолевых механизмов [5]. Все это на фоне нарушения антиоксидантной системы и генетической нестабильности способствует развитию бластоматозного процесса, и создаются благоприятные условия для его прогрессирования или рецидива.

Особое внимание следует уделить вирусу папилломы человека (ВПЧ), о котором в последнее время имеется много научных публикаций. Вирус папилломы человека – это общее название группы вирусов, представленных более 130 типами. Основным путем передачи ВПЧ считается половой, но довольно часто передается и контактным путем, в том числе во время родов. Эти вирусы имеют онкогенные ДНК, оказывающие стимулирующее воздействие на пролиферацию (разрастание) клеток эпителия базального слоя слизистой оболочки дыхательных путей с развитием папилломатозных образований, которые следует отнести к группе предопухолевых образований, склонных к малигнизации [43].

Предопухолевое состояние в клиническом отношении следует рассматривать как динамическое появление прогрессирующих разрастаний на слизистой оболочке в виде очаговых изменений, которые не поддаются систематическому лечению и обладают свойством расширяться и углубляться [27, 35].

Морфологи считают, что предраком можно назвать мультицентрично возник-

ающие, часто множественные очаги не воспалительного разрастания атипического незрелого эпителия с склонностью к инфильтративному росту, но без разрушения ткани (Л.М. Шабад, 1959).

Предопухолевые процессы – есть первая стадия процесса малигнизации, которая при определенных условиях может перейти в стадию злокачественного превращения клеток и ткани [27].

Сегодня в результате клинических наблюдений установлена определенная связь между изменением эпителия, например, метаплазией, гиперплазией, папилломатозом, кератозом, пахидермией и развитием рака гортани. Это дает основание предположить, что перечисленные изменения и рак являются стадиями единого патологического процесса, осуществляющегося длительное время [26].

В литературе приводится достаточное количество наблюдений развития рака из папилломы и выделяются предраковые папилломы, но морфология процесса малигнизации описана недостаточно [43].

Впервые сообщение об этом вирусе появилось 80 лет назад. Различные типы ВПЧ, находясь в организме человека, могут проявлять себя по-разному, но все они имеют общее свойство – вызывать образование папиллом различной формы. Как показывает практика, у 1-3% инфицированных вирусом папилломы человека папилломы (бородавки) появляются на месте первичного контакта.

В научной литературе о папилломе говорят как о фиброме (от латинского «fibra» – волокно). Если переводить дословно с латыни, «papilla» означает «сосок», т.е. сосочковое образование. Папиллома может располагаться на любом участке тела, включая слизистую оболочку внутренних органов, носовой полости, гортани и половых органов [32].

Патоморфологически папилломатоз гортани – это опухолевидные разрастания из покровного плоскоклеточного эпителия с явлениями дисплазии и инфильтрацией подлежащей стромы [13]. Клинически выделяются два типа роста: единичное разрастание называется папилломой, большое количество папиллом – папилломатоз.

Согласно статистическим данным, единичные папилломы и рецидивирующий папилломатоз составляют от 20 до 58% от доброкачественных опухолей дыхательных путей. Папилломатоз гортани (респираторный) в 80-100% случаев вызывается папиллома-вирусами 11 типа, реже 6 [17].

Генетическая нестабильность обусловлена 4 основными типами нарушений: 1) нарушение в системах репарации повреждений ДНК или ошибки при ее репликации; 2) уменьшение точности воспроизведения генетической информации (понижение точности репликации ДНК и агрегации хромосом во время митоза); 3) ослабление функции чекпойнтов клеточного цикла, активируемые в ответ на повреждения структуры ДНК в митотической клетке, в результате чего клетка, несмотря на разрывы ДНК или изменения числа хромосом, продолжает делиться и умножать число аномальных потомков и 4) ослабление индукции апоптоза, вследствие чего делящиеся клетки с генетическими нарушениями не погибают, а продолжают размножаться, и клетка приобретает бессмертие (иммортализация).

Для полной опухолевой трансформации клетки требуется от 4 до 7 и более мутаций. Столь мало вероятная ситуация может реализоваться из-за высокой мутагенной нагрузки и/или из-за феномена нестабильности генома (ключевой особенности опухолевой клетки и движущей силы опухолевой прогрессии). Главным свойством злокачественной опухоли является отсутствие репликативного старения (иммортализации). Феномен бесконечного долгого размножения опухолевых клеток определен термином иммортализации (приобретенное бессмертие).

Раковая клетка обладает набором из нескольких приобретенных (примерно шести) и необходимых признаков для своего развития. Это самообеспеченность митогенными стимулами, которые активируют онкоген H- RAS; подавление апоптоза за счет активации BCL-2; способность инду-

цировать ангиогенез за счет индукции VEGF; неограниченный репликативный потенциал за счет активации теломеразы; тканевая инвазия и метастазирование за счет инактивации гена E-кодаверина [21].

Клетка вследствие пролонгированного действия экзо- и эндофакторов, обладающая вышеизложенными признаками, считается злокачественной [31]. Однако и в этих условиях не всегда развивается неопластический процесс. Это зависит от состояния иммунной системы [15]. Если иммунная система человека работает правильно, то она постоянно контролирует и уничтожает образующихся мутантов [21].

Эта структура способна защитить человека как от внешних факторов (вирусов, микробов и паразитов), так и от внутренних (эндотоксины, собственные нитрозамины, дефекты и клеточные мутации). Любой возникающий в организме чужеродный белок попадает под атаку иммунных клеток, а самые серьезные и тяжелые заболевания могут возникнуть только тогда, когда данная система в своей работе дает сбой.

Наличие злокачественной опухоли и ее рост сопровождаются выраженным сдвигом во внутренней среде организма, что проявляется также синдромом эндогенной интоксикации и токсико-дистрофическими изменениями внутренних органов [15].

Лечение больных с бластоматозным процессом в силу своей специфики (операция, химиолучевая терапия) способствует нарастанию токсических продуктов неполного и извращенного метаболизма [19]. Эти способы лечения дают только непосредственный эффект, и они не могут предотвратить прогрессирование или рецидивирование неопроцесса [5].

Таким образом, образование раковой опухоли, спровоцированное канцерогенами с пролонгированным их действием, возможно только на фоне нестабильности генома и нарушения регуляторных механизмов, регулирующих и контролирующих дифференцировку и пролиферацию клетки [14].

1. Абизов Р.А. Онколарингологія. Лекції. – К.: Книга плюс, 2001. – 276 с.
2. Абызов Р.А. Лоронкологія. – СПб.: Диалог, 2004. – 255 с.
3. Авцын А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
4. Агеенко А.И. «Онкогены и канцерогенез». – Москва, 2008 г.
5. Акопян Р.Г., Романова Т.П. Метастазирование рака гортани после резекции гортани // Вестн. оториноларингологии. – 1991. – №3. – С. 79-80.
6. Арендаревский Л.Ф. О закономерности противоопухолевой реакции организма // VIII съезд онкологов УССР (26.09. – 28.09.90 г., Донецк). – К.: Б.и., 1990. – С. 436-443.
7. Ахаладзе Н.Г. Биологический возраст: история проблемы // Проблемы старения и долголетия. – 2002. – № 4. – С. 445-464.
8. Бажора Ю.И. Молекулярно-генетические и биофизические методы исследования в медицине / Ю.И. Бажора, В.И. Кресюн, В.Н. Запорожан и соавт. / Под ред. Ю.И. Бажоры. – К.: Здоров'я, 1996. – 207 с.
9. Базарнова М.А., Гетте З.П. и соавт. Руководство по клинической лабораторной диагностике /2-е изд., перераб. и доп. – К.: Выща шк., 1990. – 319 с.: ил.
10. Баранова Т.В. Исследование характера экспрессии mas-протоонкогена в процессе развития нормальных и mas-трансгенных мышей: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Москва 2000 г.
11. Безшапочный С.Б., Гасюк Ю.А., Лобурець В.В. Молекулярні маркери при плоскоклітинних карциномах гортані // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2001. – №4. – С.
12. Белохвостов А.С., Румянцев А.Г. Онкомаркеры: молекулярно-генетические, иммунохимические, биохимические анализы: Пособие для врачей. – М.: Макс Пресс, 2002. – 84 с.
13. Білінський Б.Т., Стернюк Ю.М., Шпарик Я.В. Онкологія. – Львів: Медицина світу, 1998. – 272 с.
14. Божков А.И., Левицкий А.П., Волянский Ю.Л. Нестабильность генома и эпигенетическое наследование эукариот. – Харьков: Око, 2007. – 288 с.
15. Веремеєнко К.М., Заболотный Д.И., Кизим А.И. Роль протеолиза в инвазии и метастазировании злокачественных опухолей (обзор литературы и собственных исследований) // Журн. АМН України. – 2002. – № 2. – С. 217-237.
16. Гексли Д. Рак как биологическая проблема. – М.: Изд. иностр. лит-ры, 1960. – 180 с.
17. Гланц С. Медико-биологическая статистика – М.: Практика, 1999. – 459 с.
18. Горячковский А.М. Клиническая биохимия. – Одесса: Астропринт, 1998. – 603 с.
19. Гриценко П.О. Диагностика та прогноз перебігу плоскоклітинних раків гортані: Імуноморфологічні аспекти: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.03.02 «Патологічна анатомія». – Дніпропетровськ, 2007. – 20 с.
20. Довбаев Р. Использование показателей обмена биометаллов (меди, цинка, кобальта) и активности некоторых металлоферментов для диагностики и контроля за ходом лечения злокачественных новообразований: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14/ НИИ онкологии и радиологии. – Алма-Ата, 1985. – 25 с.
21. Доненко В.Ф., Мороз Л.В. Феномен стабильности роста опухоли в организме хозяина. Новый подход к концепции роста и лечения опухоли // Вестн. рос. АМН. – 1995. – №4. – С. 14-16.
22. Заболотний Д.І. Новоутворення гортані: клініка, діагностика, лікування (аналітично-синтетичний огляд авторефератів дисертацій) // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 1997. – №5. – С. 1-24.
23. Злокачественные новообразования в России в 2000 году / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002. – 264 с.
24. Кизим В.В. Выбор оптимальной тактики при лечении больных раком гортани на основе современной информационной технологии // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2001. – № 4. – С. 17-22.
25. Клинический диагноз – лабораторные основы / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Лобинформ, 1997. – 320 с.
26. Козлова А.В., Калина В.О., Гамбург Ю.Л. Опухоли ЛОР-органов. – М.: Медицина, 1979. – 352 с.
27. Кордюм В.А. Опухоль – как она видится сегодня с позиций молекулярной генетики // Біополімери і клітина. – 2001. – № 2. – С. 109-139.
28. Лихтенштейн А.В., Потапова Г.И. Генетические дефекты как маркеры опухолевого роста // Мол. биология. – 2003. – №2. – С. 181-193.
29. Лихтенштейн А.В., Шапот В.С. Опухолевый рост: ткани, клетки, молекулы // Патол. физиология и экспер. терапия. – 1998. – №3. – С. 25-44.
30. Лукач Э.В. Проблемы и перспективы современной ЛОР-онкологии в Украине // Онкология. – 2000. – Т.2, №1-2. – С. 51-53.
31. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). – М.: Медицина, 2001. – 192 с.
32. Малярчук В.И., Пауткин Ю.Ф. Курс лекций по общей хирургии. – Москва, 2010.

33. Некрасов Б.В. Основы общей химии. – М., 1969. – 857 с.
34. Пальчун В.Т., Лапченко А.С., Муратов Д.Л. Воспалительные заболевания гортани и их осложнения. – Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 224 с.
35. Петров Н.Н. Общее учение об опухолях. – М. – Л.: Гос. изд-во, 1926. – 239 с.
36. Рак в Україні, 2000-2001. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюлетень національного канцер – реєстру України. – К.: Б.в., 2002. – 73 с.
37. Ребров В.Г., Громова О.А., Витамины, макро- и микроэлементы. – М., Гэотар Мед, 2008. – 957 с.
38. Терещенко И.П., Кашулина А.П. Патофизиологические аспекты злокачественного роста. – М.: Медицина, 1993. – 260 с.
39. Терновой К.С. Принципы поиска решений медицинских проблем / К.С. Терновой, Л.Г. Розенфельд, Н.К. Терновой, Н.Н. Колотилова / Под ред. К.С. Тернового. – К.: Наук. думка, 1990. – 200 с.
40. Финько Д.И. Этиопатогенез злокачественных опухолей. Эритроцитарная теория происхождения рака. – М.: Медиа сфера, 1998. – 352 с.
41. Фролькис В.В. Старение и рак: экспозиционно-регуляторные связи // Журн. АМН, 1999. – № 3. – С. 470-484.
42. Хазанов А.И. Инфекция как одна из причин злокачественного роста // Рос. мед. вестн. – 1997. – №1. – С. 27-34.
43. Ярилин А.А. Апоптоз. Природа феномена и его роль в целостном организме // Патол. физиология и экспер. терапия. – 1998. – № 2. – С. 38-48.
44. Allis C.D., Jenuwein T. and D.Reinberg. Overview and Concepts. – Epigenetics // Cold Spring Harbor (N.Y.). – 2007. – Chapter 3. – P. 23-61.
45. Lactoferrin and transferrin damage of the gram-negative outer membrane is modulated by Ca²⁺ and Mg²⁺ / R.T. Ellison, F.M. Laforce T.J. Giehl et al. // J. Gen. Microbiol. – 1996. – Vol. 136. – P. 1437-1446.
46. Rossander-Hulten L, Brune M, Sandstrom B, Lonnerdal B, Hallberg L. Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans. Am. J. Clin. Nutr. – 1991.
47. Sandstrom B., Davidsson L., Cederblad A., Lonnerdal B. Oral iron, dietary ligands and zinc absorption // J. Nutr. – 1985; 115: 411-4.

Поступила в редакцию 08.05.13.

© Ф.Д. Евчев, В.В. Гаевский, 2013