

очень отзывчивых медицинских сестер и санитарок, работу которых постоянно высоко оценивают пациенты отделения.

На сегодняшний день клиника обеспечена современным диагностическим и лечебным оборудованием, что позволяет значительно повысить качество медицинской помощи населению и на высоком уровне организовать педагогический процесс.

Подводя итоги работы факультетской хирургической клиники можно без преувеличения сказать, что она явилась для многих хирургов Иркутска и Иркутской области школой, в которой сложились собственные, научно-обоснованные

взгляды на патогенез заболеваний и методики операций при патологии желудка и двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря и желчевыводящих путей, заболеваниях ободочной и прямой кишки, щитовидной железы, патологии сосудов и др.

Все эти годы люди, составляющие в целом коллектив клиники и кафедры, самоотверженно выполняли и выполняют свой профессиональный долг и этим оказывают большое влияние на развитие хирургии и подготовку врачей кадров в Восточно-Сибирском регионе. Своим трудом они способствуют престижу и авторитету Иркутского государственного медицинского университета.

Информация об авторе: Щербатых Андрей Викторович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

ЛЕКЦИИ

© МАЙБОРОДА А.А. – 2013
УДК: 615.03; 616-006

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОНКОГЕНЕЗА

Аскольд Александрович Майборода

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра медицинской биологии, зав. – д.б.н., проф. А.А. Майборода)

Резюме. В лекции рассмотрены проблемы опухолевого роста. Раскрываются вопросы классификации опухолевого роста, признаки злокачественности, генетические основы рака, хронология клеточных событий онкогенеза.

Ключевые слова: опухолевый рост, признаки злокачественности, онкогенез, генетические основы рака.

MOLECULAR AND GENETIC BASIS OF CARCINOGENESIS

A.A. Mayboroda

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The problems of tumor growth have been considered in the lecture. The classification of tumor growth, signs of malignancy, the genetic basis of cancer, the chronology of cellular events of carcinogenesis are shown.

Key words: tumor growth, signs of malignancy, oncogenesis, genetic basis of cancer.

В ходе онтогенеза клетки делятся (**размножаются**), приобретают новые функции (**дифференцируются**), перемещаются (**мигрируют**) и подвергаются программируемой гибели (**апоптозу**). Эти четыре основных клеточных процесса действуют в разных комбинациях и приводят к **росту и морфогенезу**, а на более поздних этапах онтогенеза обеспечивают состояние **гомеостаза**.

Все четыре клеточных процесса тщательно регулируются в ходе онтогенеза, а нерегулируемые состояния приводят к катастрофическим последствиям. Среди различных вариантов этих последствий особое место занимает **опухолевый рост**.

Опухолевый рост (новообразование) – аномальное скопление клеток, вызванное дисбалансом между ростом и гибелью клеток. Опухоли бывают **доброкачественными** и **злокачественными**. Злокачественные образования обозначают специальным термином – **рак**. Рак это не одно заболевание. Это сборный термин всех злокачественных образований. Злокачественность означает, что размножение клеток не контролируется, и опухоль способна **прорастать смежные ткани и метастазировать в отдаленные участки**, или то и другое одновременно. Опухоли, не способные к прорастанию и метастазированию, называются **доброкачественными опухолями**, хотя их размер и расположение могут вызывать дискомфорт, но в целом они благоприятны для пациента.

Всю патологию по типу мутаций и взаимоотношению со средой, принято делить на 5 групп:

- I. Генные болезни.
- II. Хромосомные болезни.
- III. Болезни с наследственным предрасположением.
- IV. Генетические болезни соматических клеток.
- V. Болезни генетической несовместимости матери и плода.

Раковые заболевания относятся к IV группе классификации: **генетические болезни соматических клеток**. В каждой группе определяются дополнительные критерии классификации: тип наследования (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, сцепленный с полом); клинические проявления; прогноз; моногенные, полигенные болезни. Это общепринятая схема только частично пригодна для характеристики раковых заболеваний по причине особенностей их возникновения и течения.

Опухоли классифицируют в соответствии с **тем типом клеток, из которых они происходят**. Существует три основные формы злокачественных образований: **саркомы**, когда опухоль возникает в мезенхимальных тканях, например в костях, мышцах, соединительной ткани или в тканях нервной системы; **карциномы**, возникают в эпителиальной ткани, например в эпителии клеток кишечника, бронхов или протоках грудной железы; злокачественные неоплазии гемopoэтической и лимфоидной ткани, например **лейкозы** и **лимфомы**, захватывающие костный мозг, лимфатическую систему и периферическую кровь. В пределах каждой из этих трех групп опухоли классифицируются по их месторасположению, типу ткани, гистологическим особенностям и степени злокачественности (табл. 1).

Заболеемость раком и смертность от рака в США, 1986 год

Вид рака	Число новых случаев за год	Число смертей за год
Всего	930 000	472 000
рак эпителиального происхождения (карциномы)	789 000 (85%)	381 400 (81%)
Ротовая полость и глотка	29 500 (3%)	9 400 (2%)
Органы пищеварения (в целом)	217 800 (23%)	119 700 (25%)
– Толстый кишечник, включая прямую кишку	130 000 (14%)	60 000 (13%)
– Поджелудочная железа	25 500 (3%)	24 000 (5%)
– Желудок	24 700 (3%)	14 300 (3%)
– Печень и желчные пути	13 600 (1%)	10 600 (2%)
Дыхательная система (в целом)	164 500 (18%)	135 400 (29%)
– Легкие	149 000 (16%)	130 100 (28%)
Молочные железы	123 900 (13%)	40 200 (9%)
Кожа (в целом)	> 400 000 (1)	7 500 (2%)
– Злокачественная меланома	23 000 (2%)	5 600 (1%)
Репродуктивная система (в целом)	169 800 (18%)	49 400 (10%)
– Предстательная железа	90 000 (10%)	26 100 (6%)
– Яичники	19 000 (2%)	11 600 (2%)
– Шейка матки	14 000 (2%)	6 800 (1%)
– Матка (эндометрий)	36 000 (4%)	2 900 (1%)
Выделительная система (в целом)	60 500 (7%)	19 800 (4%)
– Мочевой пузырь	40 500 (4%)	10 600 (2%)
Рак кроветворной и иммунной системы:		
лейкозы и лимфомы	70 100 (8%)	41 100 (9%)
Рак центральной нервной системы и глаза:		
– глиомы, ретинобластома и др.	15 600 (2%)	10 600 (2%)
Рак соединительной ткани мышц и сосудистой системы:		
саркомы	7 100 (1%)	4 200 (1%)
Все прочие случаи рака, включая рак невыясненного происхождения	48 200 (5%)	34 800 (7%)

Статистика показывает, что некоторые формы рака встречаются у более чем одной трети людей и вызывают более 20% всех смертей. Раковые опухоли, при отсутствии лечения, всегда приводят к летальному исходу.

Около 90% злокачественных опухолей у человека относятся к карциномам. Очевидно, что это связано с высокой пролиферативной активностью эпителиальных тканей, высокой их подверженностью вредным физическим и химическим факторам, а также большим удельным весом эпителиальных клеток в человеческом организме (более 60%).

В системе классификации раковых опухолей особое место занимает удивительный факт – только 7% приходится на долю врожденного (наследуемого) рака. В этой связи различают **врожденный рак** и **приобретенный (спорадический)**, возникающий как следствие мутаций соматических клеток.

Для обозначения доброкачественных опухолей существуют специальные термины, например **аденома** – доброкачественная опухоль железистых органов и слизистых оболочек, выстланных кубическим или призматическим эпителием. Аденоме соответствует злокачественная опухоль – **аденокарцинома**. **Хондрома** и **хондросаркома** – соответственно доброкачественная и злокачественная опухоли хрящевой ткани.

Раковые опухоли различного клеточного происхождения

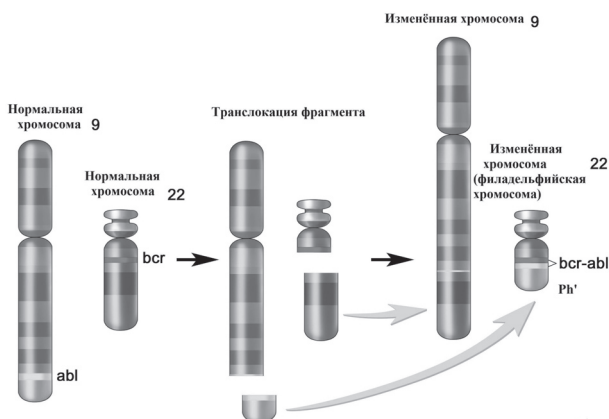


Рис. 1. Взаимная транслокация между 9 и 22 хромосомами, ответственная за развитие хронического миелолейкоза человека (меньшая из двух дефектных хромосом называется филадельфийской).

Таблица 1 являются совершенно различными болезнями. В тоже время их объединяет два отличительных признака – способность к **безудержной пролиферации** и способность к **метастазированию**.

Сегодня достаточно хорошо изучена **причина** возникновения опухоли и **результат** ее развития.

Опухоли возникают как результат вирусных инфекций и как следствие мутаций, происходящих случайно или же под действием химических канцерогенов или облучения.

Для **возникновения рака** необходимо, чтобы в клетке **сначала произошёл ряд мутаций, освобождающих ее от воздействия различных регуляторов клеточного деления, а затем накопились дальнейшие изменения, делающие ее способной к инвазии и метастазированию**.

В подавляющем числе случаев раковая опухоль развивается из **отдельной аномальной клетки**. Доказательством того, что раковые клетки данной опухоли являются **клоном**, берущим начало от единственной аномальной клетки (моноклональная природа рака), являются примеры **моноклональных лейкоцитов** у больных хроническим миелолейкозом, феномен инактивации

X-хромосомы в женском организме и др.

У всех больных хроническим миелолейкозом лейкоциты отличаются специфическим хромосомным нарушением – так называемой филадельфийской хромосомой. Филадельфийская хромосома является результатом транслокации между плечами 22-й и 9-й хромосом (рис. 1).

Примечательно, что точка разрыва и восстановления транслоцированных фрагментов одна и та же у всех лейкозных клеток данного больного, но у разных больных точки разрыва различны за счет смещения на несколько сотен или тысяч пар азотистых оснований.

Опухоль растет медленно. Очевидно, что первичную ра-

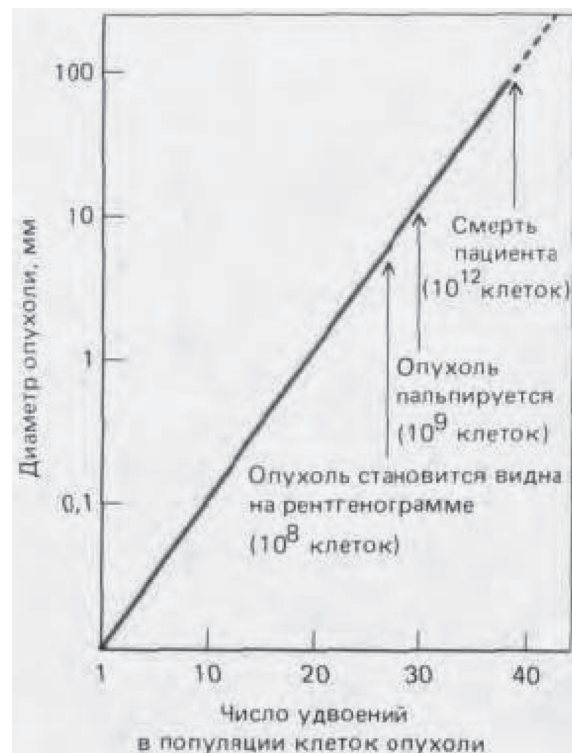


Рис. 2. Рост типичной опухоли у человека.

ковую клетку обнаружить практически невозможно. К моменту обнаружения типичная раковая опухоль состоит не менее чем из миллиарда клеток (рис. 2).

Прорастание в соседние ткани и метастазирование

Феноменология развития опухоли и прорастание ее в соседние ткани хорошо иллюстрируется на примере карциномы шейки матки. Опухоль шейки матки происходит из многослойного плоского эпителия. В норме размножаются лишь клетки базального слоя эпителия, при этом новые клетки постоянно перемещаются к поверхности эпителия, уплотщаются, обогащаются кератином и достигнув поверхности эпителия слущиваются.

Однако у некоторых женщин обнаруживаются очаги дисплазии, в которых группы делящихся клеток наблюдаются за пределами базального слоя, что указывает на какие-то нарушения их дифференциров-

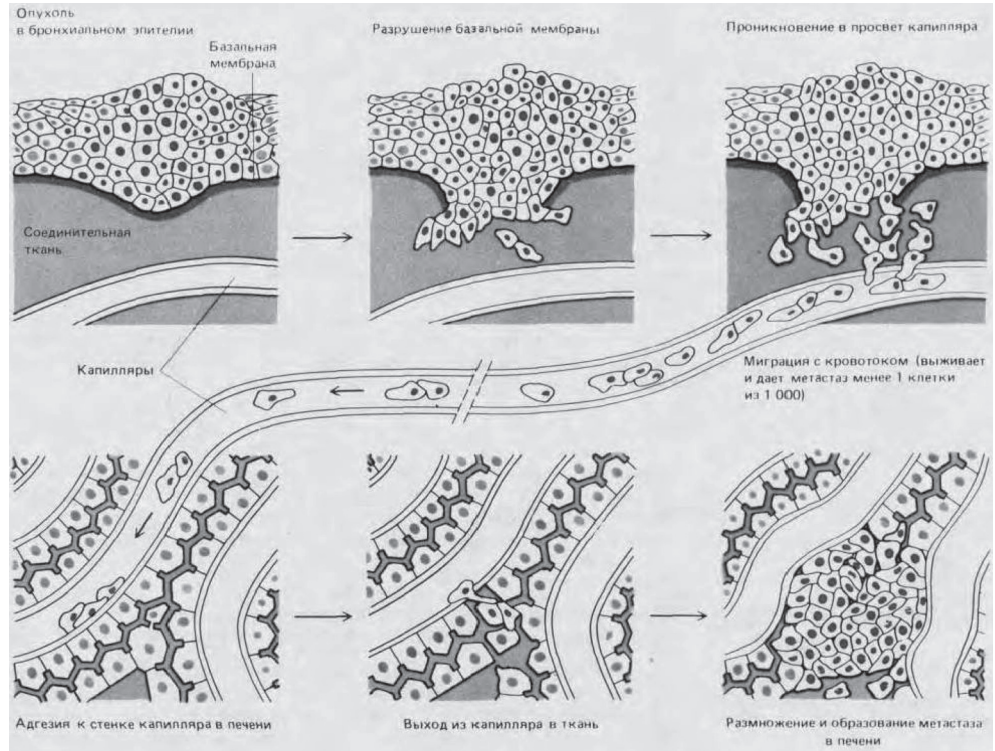


Рис. 4. Механизм метастазирования на примере распространения опухоли из легкого в печень.

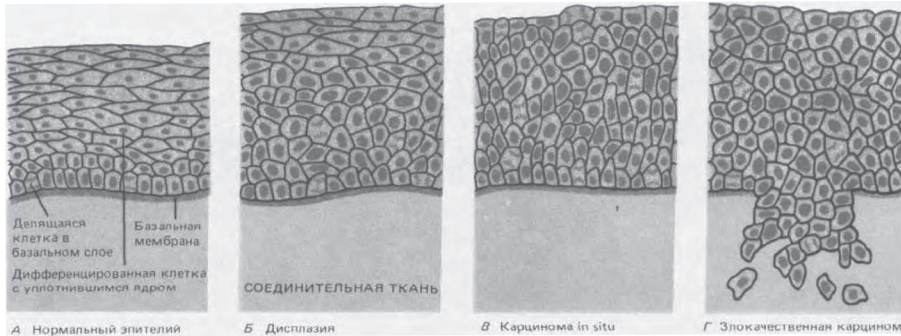


Рис. 3. Схема развития эпителиомы шейки матки (объяснения в тексте).

ки. При этом клетки слущиваются с поверхности эпителия, находясь на аномально ранних стадиях дифференцировки. Такая дисплазия легко диагностируется путем микроскопии соскоба эпителия и не причиняет вреда хозяину.

Но иногда эти клетки способны размножаться, давая, спустя несколько лет, очаги рака *in situ* (рис. 3). При этой ситуации уже все слои эпителия состоят из делящихся недифференцированных клеток, часто, весьма различных, по величине и кариотипу. Тем не менее, дефектные клетки находятся на одной стороне базальной мембраны – на стороне эпителия. На этой стадии заболевания можно достичь полного излечения – достаточно разрушить или удалить хирургически измененную ткань.

Без такого лечения в 20-30% случаев происходит его дальнейшее развитие, приводящее к формированию злокачественной карциномы. Опухолевые клетки при этом нарушают целостность эпителия, проникают сквозь базальную мембрану и внедряются в подлежащую соединительную ткань. С этого момента эффективность хирургического лечения падает по мере распространения инвазивного роста.

Метастазирование. Способность раковых клеток давать метастазы – одно из главных свойств опухолей, затрудняющее их лечение.

Чтобы распространиться по организму, опухолевые клетки должны освободиться от механического контакта с соседними клетками, пройти через ряд базальных мембран и слой

эндотелиальных клеток, чтобы проникнуть в просвет сосуда; затем вновь «пройти» сквозь его стенку в другой части тела, и размножиться в ином окружении (рис. 4).

В сосудистое русло высвобождается значительно больше клеток, чем в дальнейшем образуется метастазов (1:1000). Специальными экспериментами показано, что клетки одной опухоли являются гетерогенными по своей способности к метастазированию.

Базальные мембраны несколько отличаются в разных тканях, но все базальные мембраны содержат коллаген IV типа вместе с протеогликанами и гликопротеинами, ламинином и энтактином.

Экспериментально продемонстрировано, что опухолевые клетки, чтобы проникнуть через базальную мембрану, должны, во-первых, к ней прикрепиться, а во-вторых, разрушить ее. Для прикрепления к базальной мембране опухолевые клетки несут на своей поверхности рецепторы ламинина, а для разрушения мембраны секретируют коллагеназу IV типа (рис. 5).

Было показано, что антитела или другие вещества, блокирующие прикрепление к ламинину или активность коллагеназы IV типа, могут подавлять метастазирование у экспериментальных животных.

Первичное проявление рака чаще всего связано с активацией онкогенов (рис. 6).

Онкоген – мутантный ген протоонкогенов.

Протоонкоген → онкоген

↑
мутация

Рис. 6. Активация онкогенов.

Протоонкогены регулируют клеточное деление, посредством выработки белков – факторов роста (стимулирующих клеточную пролиферацию), рецепторов, цитоплазматических сигнальных белков, факторов транскрипции, апоптоза. Мутантный ген протоонкогена вызывает аномальную сти-



Рис. 5. Проникновение опухолевой клетки через базальную мембрану.

муляцию клеточного деления, образуется первичный клон опухолевых клеток (рис. 7).



Рис. 7. Формирование клона опухолевых клеток.

Онкогены вызывают экспрессию в неправильное время (гетерохроническая экспрессия) и в неправильном месте (эктопическая экспрессия). Смотрите карциному шейки матки (рис. 3).

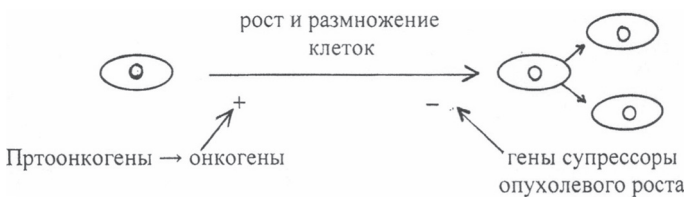


Рис. 8. Регуляция опухолевого процесса.

В многоклеточных организмах для поддержания гомеостаза по какому-либо свойству зачастую имеется прямая и противоположная функции. Такая закономерность обнаружена в клетках и в отношении онкогенности.

Экспериментально была продемонстрирована супрессия (подавление) злокачественных свойств клетки нормальными клетками. Это открытие позволило сформулировать понятие о наличии в геноме особой группы генов, названных **антионкогенами**, или **генами-супрессорами** опухолевого роста. Функция генов-супрессоров – подавлять пролиферацию клеток, если она возникает в несоответствующем месте и в несоответствующее время.

Дальнейшие исследования позволили среди генов супрессоров выделить две группы: 1 – гены хранители клеточного цикла (ХКЦ) и 2 – гены общего контроля (гены дворники).

Гены ХКЦ кодируют:

- регуляторы различных контрольных точек клеточного цикла;
 - медиаторы программируемой гибели клеток (апоптоза).
- Гены общего контроля (дворники) кодируют:
- белки, ответственные за обнаружение и исправление мутаций;
 - белки, участвующие в расхождении хромосом в митозе;
 - компоненты механизма апоптоза.

Протоонкогены, гены ХКЦ, гены общего контроля и гены апоптоза относятся к генам, мутации в которых вызывают рак. Это гены антионкогенного контроля (рис. 8).

Первичное проявление рака связано с активацией онкогена, стимулирующего неуправляемую клеточную пролиферацию и появление первичного клона опухолевых клеток.

Первичный клон опухолевых клеток служит резервуаром генетически нестабильных клеток, так называемых **раковых стволовых клеток**. Со временем эти клетки подвергаются новым мутациям, что приводит к появлению многочисленных линий клеток с различной степенью злокачественности.

Эпидемиологическая статистика позволила рассчитать, что в среднем для превращения нормальной клетки в опухолевую требуется от трех до семи случайных независимых событий. Число таких событий меньше при лейкозах и больше при солидных раковых опухолях.

Для иллюстрации этого правила воспользуемся примером с опухолью шейки матки. Первичный клон опухолевых клеток обладает высокой пролиферативной способностью. Однако до определенного момента опухолевые клетки не способны проникать через базальную мембрану эпителия. Проходит время, возникает мутация, которая создает на клеточной поверхности рецепторы к ламинину. Клетка прикрепляется к базальной мембране, секретирует коллагену IV типа (следующая мутация) и проникает в подлежащую соединительную ткань.

Общая схема онкогенеза

Патогенетическая схема онкогенеза предполагает следующие события: активация протоонкогенов, утрата экспрессии генов супрессоров опухолевого роста и потеря супрессии протоапоптозных генов. Сложность применения этой схемы для унификации онкогенных состояний, определяется нестандартной последовательностью патогенетических событий, приводящих однако к конечной точке злокачественной опухоли. Тем не менее, по современным представлениям, стадии развития рака можно уложить, правда с некоторыми оговорками, в следующую последовательность событий (рис. 9).

На рис. 9 показаны стадии развития рака. Активация протоонкогенов и утрата генов-супрессоров опухолевого роста приводит к неуправляемой клеточной пролиферации. Рак развивается, накапливая дополнительные генетические повреждения, благодаря мутациям в генах «дворниках», кодирующих клеточные механизмы репарации ДНК и поддерживающих цитогенетическую норму. Повреждения в этих генах приводят к усиливающемуся каскаду мутаций в постоянно нарастающем количестве генов, управляющих пролиферацией клеток и репарацией ДНК. Дальнейшее развитие рака может идти как с сопутствующими дефектами репарации ДНК, так и без них.

На рис. 10 представлена роль генетических событий в генезе колоректального рака. К таковым относятся мутации генов супрессоров APC, приводящих к развитию доброкачественных аденом. Процесс образования аденом усиливается мутацией в гене RAS. Трансформация доброкачественных аденом в злокачественные происходит за счет накопления последующих мутаций и потери гетеро-

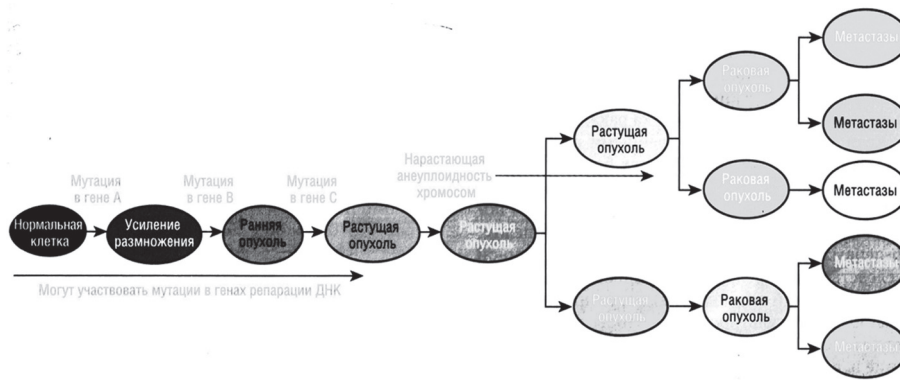


Рис. 9. Стадии развития рака (объяснения в тексте).

зиготности. Последовательность генетических событий не имеет принципиального значения для конечного эффекта

перерастает в «полноценный» рак.



Рис. 10. Развитие колоректального рака (объяснение в тексте).

злокачественной опухоли. Важно, чтобы в клетке произошло все события. Например, при потере гетерозиготности

5. Ньсебаум Р.Л. и др. Медицинская генетика. – Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

Информация об авторе: Майборода Аскольд Александрович – д.б.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской биологии Иркутского государственного медицинского университета, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952) 203584

© ЕНИСЕЕВА Е.С. – 2013
УДК 616.1

ВЫБОР АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Елена Сергеевна Енисеева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Орлова)

Резюме. В 2012 г. Американская коллегия врачей специалистов по заболеваниям органов грудной клетки опубликовала рекомендации IX Конференции по анти тромботической терапии и профилактике тромбозов. Представлена глава по анти тромботической терапии после острого коронарного синдрома.

Ключевые слова: анти тромботическая терапия, острый коронарный синдром, чрескожные вмешательства.

CHOICE OF ANTITHROMBOTIC THERAPY FOLLOWING ACUTE CORONARY SYNDROME

E.S. Eniseeva

(Irkutsk State Medical University)

Summary. In 2012, the American College of Chest Physicians published the 9 Edition of Practice Guidelines for Antithrombotic therapy. There has been presented a chapter on antithrombotic therapy following acute coronary syndrome.

Key words: antithrombotic therapy, acute coronary syndrome, transcatheter intervention.

В 2012 году опубликовано 9 издание Рекомендаций по анти тромботической терапии и профилактике тромбозов Американского общества торакальных врачей. Один из разделов Рекомендаций посвящен анти тромботической терапии больных после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС). Обновление рекомендаций связано с появлением результатов новых исследований, ряд из которых стал основой для внесения изменений в прежнее издание.

Рекомендации касаются больных с ОКС с подъемом ST и

ОКС без подъема ST. Это отражает суждение, что эффективность и безопасность анти тромботической терапии в течение года после ОКС не зависит от его варианта.

В Рекомендациях используются понятия класс рекомендаций и уровень доказанности, которые позволяют определить степень обоснованности вмешательств. I класс рекомендаций определяется, если вмешательство эффективно и польза от него преобладает над риском. Если польза и эффективность менее определена, то такие вмешательства

18g и 17g до того, как возникла мутация RAS, не может начаться рост ранней аденомы. Однако, как только произойдет мутация в гене RAS, гиперпролиферация быстро пройдет стадию промежуточной и поздней аденомы и трансформируется в карциному.

Схема хорошо иллюстрирует правило о том, что для возникновения рака единичной мутации недостаточно. В то же время единичная мутация, для возникновения рака необходима. Схема подтверждает вариант феномена **опухольевой прогрессии** – процесса, в ходе которого первоначальное малозаметное нарушение клеточного поведения постепенно

ЛИТЕРАТУРА

1. Албертс Б. и др. Молекулярная биология клетки. – Т. I, II, III. – М.: Мир, 1994.
2. Айла Ф., Кайгер Дж. Современная генетика. – М.: Мир, 1988. – Т. 2.
3. Бычков Н.П. Клиническая генетика. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002.
4. Мушкамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. – М., 2007.
5. Ньсебаум Р.Л. и др. Медицинская генетика. – Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.