

ОБЗОРЫ

Актуальные вопросы канцерогенеза

**И.В. Высоцкая¹, В.П. Летыгин², М.А. Шабанов²,
В.Ю. Кирсанов¹, Е.А. Ким¹, Н.В. Левкина¹**

¹ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119991

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

РЕФЕРАТ

В обзоре приведены современные данные об основных патогенетических механизмах, обуславливающих неконтролируемый рост и метастазирование опухоли, развитие ее резистентности к традиционным методам терапии. Генетическая нестабильность клетки, связанная с накоплением мутаций в генах контроля клеточного роста и дифференцировки, является ключевым моментом опухолевой прогрессии. Понимание и детальное изучение процессов канцерогенеза лежит в основе создания новых противоопухолевых препаратов, что, в свою очередь, позволяет оптимизировать и индивидуализировать лечение пациентов с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: канцерогенез, инициация, промощия, репарация, протоонкогены, гены-супрессоры, *Ras*, *TP53*, таргетная терапия.

Получено: 27 июня 2018 г.

Принято в печать: 20 декабря 2018 г.

Для переписки: Ирина Викторовна Высоцкая, д-р мед. наук, профессор, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119991; e-mail: vysotskaya.irina@mail.ru

Для цитирования: Высоцкая И.В., Летыгин В.П., Шабанов М.А. и др. Актуальные вопросы канцерогенеза. Клиническая онкогематология. 2019;12(1):101–6.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-101-106

REVIEWS

Current Issues in Carcinogenesis

**IV Vysotskaya¹, VP Letyagin², MA Shabanov²,
VYu Kirsanov¹, EA Kim¹, NV Levkina¹**

¹IM Sechenov First Moscow State Medical University, 8 bld. 2 Trubetskaya str., Moscow, Russian Federation, 119991

²NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

ABSTRACT

The review presents current data on the major pathogenetic mechanisms underlying uncontrolled growth and dissemination of tumor and its resistance to conventional treatment. Cell genetic instability associated with accumulation of mutations in genes controlling cell growth and differentiation is a key factor in tumor proliferation. Due understanding and detailed analysis of carcinogenesis processes provide the basis for creation of new anticancer drugs which in turn enables optimization and individualization of cancer treatment.

Keywords: carcinogenesis, initiation, promotion, repair, proto-oncogenes, suppressor genes, *Ras*, *TP53*, targeted therapy.

Received: June 27, 2018

Accepted: December 20, 2018

For correspondence: Prof. Irina Viktorovna Vysotskaya, MD, PhD, 8 bld. 2 Trubetskaya str., Moscow, Russian Federation, 119991; e-mail: vysotskaya.irina@mail.ru

For citation: Vysotskaya IV, Letyagin VP, Shabanov MA, et al. Current Issues in Carcinogenesis. Clinical oncohematology. 2019;12(1):101–6.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-101-106

История изучения вопроса насчитывает не одно столетие. С новообразованиями человечество сталкивалось с древних времен. Опухоль — это практически всегда «плюс-ткань». Еще древнеегипетские специалисты по бальзамированию при изготовлении мумий отметили у некоторых умерших легко извлекаемые из тела опухоли, а у других же они прорастали в окружающие ткани и извлекались только единым блоком.

Последние стали обозначаться в античной медицине как рак. Безусловно, одновременно с попытками их лечения возникали различные теории, в которых авторы излагали свое видение причин возникновения злокачественных новообразований.

Древнегреческие врачи высказывались о том, что воспаление способствует злокачественному росту. Подобное утверждение нашло продолжение в работах

Таблица 1. Теории развития опухолевой патологии

Теория	Автор (год)	Основные положения
Теория химического канцерогенеза	П. Потт (1775)	Зерно истины, внесенное теорией химического канцерогенеза в современную концепцию опухолевого роста, состоит в том, что многие вещества путем взаимодействия с ДНК могут вызывать соматические мутации, причем некоторые из них, не являющиеся летальными для клеток, провоцируют активацию протоонкогенов или инактивацию антионкогенов, что и обуславливает канцерогенный эффект
Теория эмбриональной дистопии	Ю.Ф. Конгейм (1882)	Признается большое значение не только пренатальных, но и постнатальных дистопий зародышевых клеток, т. е. решающей роли высвобождения группы клеток зачатка из-под физиологических влияний, ингибирующих их рост, что иллюстрируется, например, возникновением невусов и меланомы
Вирусная теория канцерогенеза	А. Боррель (1903), дальнейшая разработка проблемы — П. Раус (1910), Р. Шоуп (1933), Дж. Биттнер (1936) и др.	Рассматривали связь между вирусами и раком как чисто инфекционную
Полевая теория опухолевого роста	В. Уиллис (1951)	В основе полевой теории лежит положение о том, что хронические пролиферативные воспалительные процессы как факторы риска формируют поле (зону) в органе, где и происходит развитие опухоли. При этом на опухолевом поле могут сосуществовать опухолевые зачатки, находящиеся одновременно на разных стадиях онкогенеза и дающие начало мультицентрическому развитию рака
Вирусогенетическая теория	Л.А. Зильбер (1944–1946)	Вирусогенетическая теория делает упор на интегративное взаимодействие опухолеродного вируса с определенными участками генома клеток-мишеней. Иными словами, ДНК вирусного происхождения интегрируется как фрагмент в ДНК клетки-мишени и становится составной частью клеточного генома с последующим развитием опухоли

немецкого патологоанатома Р. Вирхова, в которых автор выдвинул свою теорию развития неопластических процессов. Он считал, что двумя основными причинами, провоцирующими развитие опухолей, являются хроническое воспаление и травма.

Это была далеко не единственная попытка теоретического объяснения развития опухолевых заболеваний (табл. 1).

Безусловного внимания заслуживает работа французского хирурга П. Брока, который первым высказался о возможной роли наследственности в канцерогенезе. В 1869 г. он описал родословную жены, в которой из 24 женщин 10 умерли от рака молочной железы [1–8].

К настоящему времени доказано, что опухоли практически всех анатомических локализаций могут быть наследственными и ненаследственными (спорадическими).

Для выяснения вопроса об истинной роли наследственных факторов в происхождении злокачественных новообразований в 60–90-е годы XX в. были проведены специальные генетические исследования.

В результате анализа тысяч родословных было показано, что в семьях пробандов, страдающих раком определенной локализации, аналогичные опухоли встречаются в 3–4 раза чаще, чем в общей популяции или контрольной группе.

В 1972 г. А. Knudson и I. Strong выдвинули гипотезу о многоступенчатом мутационном процессе, лежащем в основе малигнизации клетки. На основе анализа данных литературы о детских эмбриональных новообразованиях авторы пришли к выводу, что опухоли одной и той же локализации могут быть наследственными и ненаследственными (спорадическими), поскольку первоначальная мутация, необходимая для инициации канцерогенеза, может произойти как в

половой (герминальной), так и соматической клетке. Герминальная мутация с большой вероятностью может быть унаследована и присутствовать во всех соматических клетках потомков. Соматическая же мутация унаследованной быть не может.

Авторы предположили, что герминальная мутация обуславливает наследственную предрасположенность к возникновению злокачественной опухоли, однако для малигнизации клетки единственного мутационного события недостаточно. Необходима как минимум еще одна мутация, которая должна произойти в том же аллеле гомологичной хромосомы, что и первоначальная, но уже на уровне соматической клетки — зиготы или постзиготы.

Спустя 11 лет гипотеза о необходимости двух мутаций для малигнизации клетки была подтверждена в эксперименте [9–14]. К настоящему времени известно, что для возникновения трансформированного клеточного клона требуется 5–9 мутаций в разных онкогенах и антионкогенах. Возможно, это происходит благодаря приобретению опухолевыми клетками так называемой генетической нестабильности, выражающейся в их способности к ускоренному мутагенезу.

Что сейчас включают в понятие канцерогенеза? Одно из классических определений канцерогенеза говорит о том, что это многофакторный и многостадийный процесс, включающий в себя цепь генетических и эпигенетических повреждений клетки, которые в конечном итоге приводят к выключению механизмов ответа клетки на нормальные ростовые ограничения со стороны организма-хозяина. Основные события канцерогенеза отражены на рис. 1 [15].

Несмотря на то что сейчас существует несколько теорий канцерогенеза, череда событий, сменяющих друг друга в рамках этих теорий, соответствует следующим изменениям.

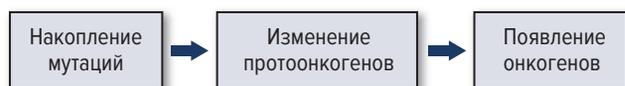


Рис. 1. Основные события канцерогенеза

Fig. 1. Major events in carcinogenesis

Событие 1. Первичная мутация приводит к активации ростовых факторов и стимуляции деления клетки с метаболическим преимуществом, а также к инактивации функции антионкогенов.

Событие 2. Селективный рост клона из одной клетки, получившей в результате первичной мутации ростовые преимущества и подверженности последующим мутациям.

Событие 3. Селекция клеток, получивших ростовые преимущества, способствует переходу от доброкачественной гиперплазии тканей к автономному злокачественному росту.

Событие 4. Дополнительные генные мутации провоцируют появление множественных злокачественных клонов, обеспечивающих еще большую автономность от контролирующего действия гормонов и ростовых факторов.

Событие 5. Большая подверженность злокачественных клеток дополнительным генным мутациям способствует инвазии и метастазированию.

Выделяют три сменяющие друг друга стадии канцерогенеза:

- 1-я — инициация;
- 2-я — промоция;
- 3-я — прогрессия.

Стадия инициации вызывается только специфическим раздражителем, т. е. канцерогеном, поэтому его называют *инициатором*. Период времени от первого воздействия канцерогена на ткань до появления видимой глазом опухоли называется *латентным*.

В 1-й стадии в клетке возникают эпигенетические изменения. Клетка еще сохраняет нормальный фенотип, т. е. это предраковая клетка. Она не менее 1 раза делится, и образовавшиеся клетки остаются до того момента, пока на них не подействует промотор. Это стадия иницированной клетки (Я.Г. Эренпрейс, 1986). Она осуществляет не менее одного цикла деления, и эти клетки остаются в ткани в таком состоянии, как бы дремлют. Для их активации необходимо воздействие промотора. Это стадия «дремлющих» опухолевых клеток.

Стадия промоции может быть вызвана как канцерогеном, так и различными неспецифическими раздражителями. Раздражитель, вызывающий стадию промоции, называется *промотором*.

Роль промотора двоякая: усиление пролиферации «дремлющих» опухолевых клеток или усиление пролиферации незрелых клеток исходной ткани. Во 2-й стадии под воздействием промотора, даже не канцерогенного характера, происходит активация «дремлющих» опухолевых клеток и их пролиферация, ведущая к образованию видимой глазом опухоли. Кроме того, под воздействием промотора иницированные клетки приобретают опухолевый фенотип.

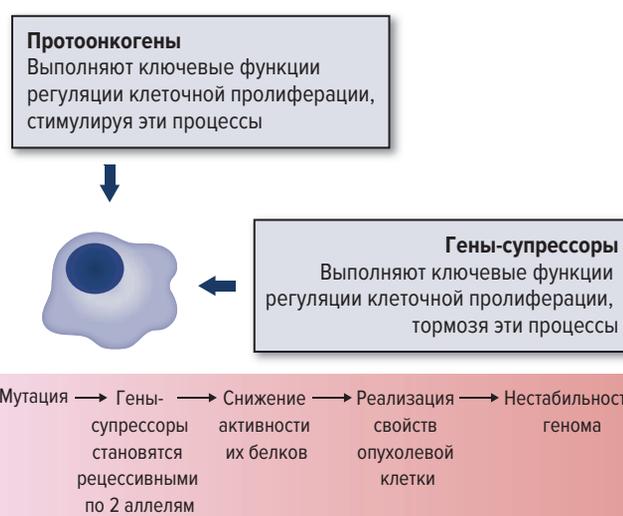


Рис. 2. Регуляция клеточных процессов

Fig. 2. Regulation of cell processes

После этого генотипически и фенотипически измененные клетки неограниченно делятся, образуя опухоль (*стадия прогрессии*).

Независимо от инициального фактора мутагенез захватывает протоонкогены, гены-супрессоры, гены системы репарации и апоптоза.

Изменения в системе регуляции клетки за счет влияния протоонкогенов и генов-супрессоров представлены на рис. 2.

Классическим примером генов — регуляторов клеточной пролиферации являются гены семейства *Ras* (*Rat sarcoma* — саркома крысы). Более 30 лет назад была идентифицирована первая специфическая соматическая мутация, связанная с развитием рака у человека. Это была **мутация в генах *Ras***. Сегодня известно, что более 30 % всех форм опухолевых заболеваний сопровождаются мутациями в одном из трех канонических генов этого семейства (*H-ras*, *N-ras* и *K-ras*). *Ras* представляют собой ГДФ/ГТФ-связывающие белки и, будучи связанными с поверхностными клеточными рецепторами различных гормонов и факторов роста, играют центральную роль в регуляции процессов клеточной пролиферации, роста и дифференцировки. Мутации *Ras* приводят к хронической активации внутриклеточных сигнальных каскадов, стимулирующих эти процессы [16–31].

Ген *TP53* является антионкогеном, а белок p53 — транскрипционным фактором, регулирующим клеточный цикл. Функцию супрессора образования злокачественных опухолей выполняет p53. Мутации гена *TP53* обнаруживаются в клетках около 50 % злокачественных опухолей. Зачастую его называют «стражем генома».

Благодаря «правильному» функционированию p53, а также таких антионкогенов, как *Rb* (*retinoblastoma*) и *APC* (*adenomatous polyposis coli*), происходит регуляция процесса ухода клетки в апоптоз или репарацию (рис. 3).

И наконец, поломка системы репарации.

В каждой из примерно 10^{13} клеток организма в течение дня происходят десятки тысяч повреждений ДНК.



Рис. 3. Обеспечение стабильности генома клетки

Fig. 3. Ensuring of cell genome stability

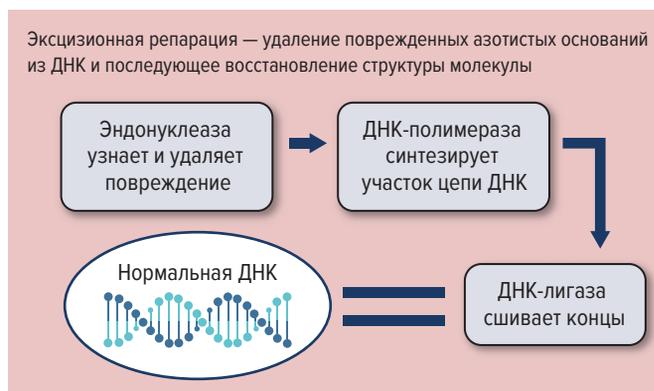


Рис. 4. Схема эксцизионной репарации

Fig. 4. Excision repair

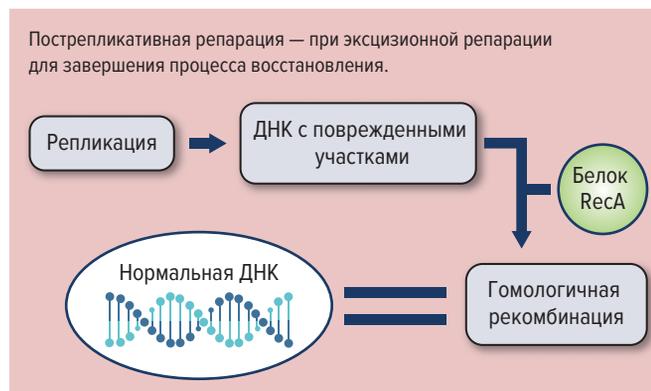


Рис. 5. Схема пострепликативной репарации

Fig. 5. Postreplication repair

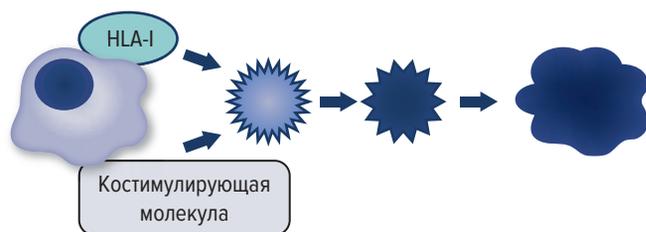


Рис. 6. Один из механизмов ухода опухоли от иммунного надзора

Fig. 6. One of the mechanisms of tumor immune evasion



Рис. 7. Второй механизм ухода опухоли от иммунного надзора

Fig. 7. The second mechanism of tumor immune evasion

Тем не менее наш организм в состоянии восстанавливаться. У человека идентифицировано более 150 генов, участвующих в различных вариантах репарации.

Самый простой вариант репарации — прямой, осуществляется за счет Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы. К нему клетка обычно прибегает при минимальных поломках. Наиболее распространенный вариант репарации — так называемый *эксцизионный* (рис. 4).

К *пострепликативной* репарации клетка прибегает в случаях неудач эксцизионной (рис. 5).

Известно, что 80–90 % опухолей дефектны по системе репарации. И если нормальные клетки могут перенести устранение одного фермента репарации, т. к. имеют их более 400, то опухолевая клетка, дефектная по репарационной системе, выдержать потерю еще одного фермента не может. На этом основаны эффекты цитостатиков и ингибиторов PARP — поли(АДФ-рибоза)-полимеразы [32–39].

Еще одним, фундаментальным свойством опухолей является уход из-под иммунного надзора организма. Современные объяснения этому факту укладываются в несколько возможных механизмов (рис. 6).

Распознавание опухолевых клеток Т-лимфоцитами с последующей их активацией происходит за счет имеющих в клетке точек взаимодействия — костимулирующих молекул и комплекса гистосовместимости HLA класса I. Однако опухолевая клетка отличается как отсутствием костимулирующих молекул, так и очень низким уровнем HLA-I. В этой связи стандартное взаимодействие, как и активация Т-киллеров с последующим распознаванием опухолевых клеток, становится невозможным, и клетка остается «невидимой» для Т-лимфоцита.

Второй механизм связан с уходом в апоптоз и разрушением лимфоцитов при взаимодействии с так называемым киллерным лигандом опухолевой клетки (рис. 7).

Опухолевая клетка активно продуцирует иммуносупрессоры и обладает собственной антигенностью. При этом опухолевая популяция как единый «организм» отличается поликлоновостью. Разные клоны

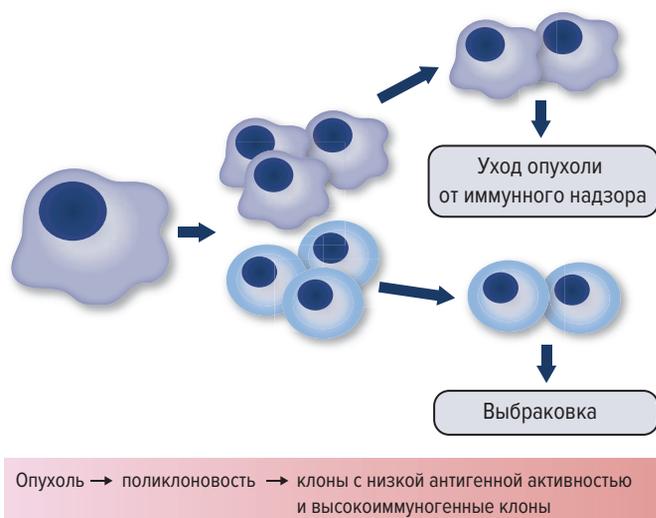


Рис. 8. Результат антигенной гетерогенности опухолевой популяции

Fig. 8. The result of antigenic heterogeneity of tumor population

Таблица 2. Практическое значение фундаментальных исследований

Известные характеристики опухолевой клетки	Практическое значение
Может делиться бесконечно	Культуры и клеточные линии для доклинических исследований
Опухолевые клетки расщепляют глюкозу по неэффективному пути (анаэробный гликолиз), т. е. их отличает феномен быстрого поглощения глюкозы	Создание ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии)
Опухолевая клетка (дефектная по репарационной системе) перенести потерю еще одного фермента не может (см. текст)	На этом основаны эффекты цитостатиков и ингибиторов PARP
Новообразования обладают аллоиммуногенностью («свои» антигены)	Онкологические пациенты не могут быть донорами органов для трансплантации (например, в 30 случаях пересадки органов от доноров, оперированных по поводу меланомы, у реципиентов возникла меланома, причем донорская)

имеют разную антигенность и по-разному воспринимаются системой иммунного надзора (рис. 8).

Все эти факторы делают опухолевые клетки малоуязвимыми к иммунному распознаванию и дальнейшему удалению из организма. Важно отметить, что увеличение количества опухолевых клеток по мере опухолевой прогрессии ослабляет механизмы иммунной защиты [40–45].

Изучение молекулярно-биологических механизмов канцерогенеза, характеристик и особенностей опухолевых клеток имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение. Вот лишь несколько фактов (табл. 2) [46–51].

Благодаря фундаментальным исследованиям появилось целое направление лекарственного воздей-

ствия на опухоль — таргетная терапия. Вследствие идентификации молекулярных мишеней, возникающих на различных этапах опухолевой прогрессии, получены высокоэффективные препараты, позволяющие уже сейчас добиваться улучшения результатов лечения онкологических пациентов.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: И.В. Высоцкая, В.Ю. Кирсанов, Е.А. Ким, Н.В. Левкина.

Анализ и интерпретация данных: В.П. Летягин, М.А. Шабанов.

Подготовка рукописи: И.В. Высоцкая, В.П. Летягин, М.А. Шабанов, Е.А. Ким.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лихтенштейн А.В., Шапот В.С. Опухолевый рост: ткани, клетки, молекулы. Патологическая физиология. 1997;3:35–48. [Likhentshstein AV, Shapot VS. Tumor growth: tissues, cells, molecules. *Patologicheskaya fiziologiya*. 1997;3:35–48. (In Russ)]
2. Вельшер Л.З., Матякин Е.Г., Дудицкая Т.К., Поляков Б.И. Онкология: учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 512 с. [Vel'sher LZ, Matyakin EG, Duditskaya TK, Polyakov BI. *Onkologiya: uchebnik dlya vuzov*. (Oncology: textbook for universities.) Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2009. 512 p. (In Russ)]
3. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб.: МАПО, 2007. 211 с. [Imyanitov EN, Khanson KP. *Molekulyarnaya onkologiya: klinicheskie aspekty*. (Molecular oncology: clinical aspects.) Saint Petersburg: MAPO Publ.; 2007. 211 p. (In Russ)]
4. Черезов А.Е. Общая теория рака: тканевый подход. М.: Изд-во МГУ, 1997. 252 с. [Cherezov AE. *Obshchaya teoriya raka: tkanevyy podkhod*. (General theory of cancer: tissue approach.) Moscow: MGU Publ.; 1997. 252 p. (In Russ)]
5. Руквишников А.И. Азбука рака. Волгоград: Изд-во ВГМУ, 2007. 360 с. [Rukavishnikov AI. *Azбука raka*. (The ABCs of cancer.) Volgograd: VGMU Publ.; 2007. 360 p. (In Russ)]
6. Лекции по общей патологической анатомии. Под ред. М.А. Пальцева. М., 2003. 254 с. [Pal'tsev MA, ed. *Lektsii po obshchei patologicheskoi anatomii*. (Lectures on general pathological anatomy.) Moscow; 2003. 254 p. (In Russ)]
7. Ермоленко А.Е. Этиологическая классификация опухолей и механизмы канцерогенеза. Математическая морфология: электронная математика и медико-биологический журнал. 2012;1(2):24–34. [Ermolenko AE. The etiological classification of tumors and the mechanisms of carcinogenesis. *Matematicheskaya morfologiya: Elektronnyi matematicheskii i mediko-biologicheskii zhurnal*. 2012;1(2):24–34. (In Russ)]
8. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: руководство в 2 томах. Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова. М.: Медицина, 1993. [Kraevskii NA, Smol'yannikov AV, Sarkisov DS, eds. *Patologoanatomicheskaya diagnostika opukholei cheloveka: rukovodstvo v 2 tomakh* (Pathology diagnostics of human tumors: guidelines in 2 volumes.) Moscow: Meditsina Publ.; 1993. (In Russ)]
9. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1971;68(4):820–3. doi: 10.1073/pnas.68.4.820.
10. Гарькавцева Р.Ф., Гарькавцев И.В. Молекулярно-генетические аспекты злокачественных новообразований. Вестник РАМН. 1999;2:38–44.

[Gar'kavtseva RF, Gar'kavtsev IV. Molecular genetic aspects of malignant neoplasms. Vestnik RAMN. 1999;2:38–44. (In Russ)]

11. Negrini S, Gorgoulis VG, Halazonetis TD. Genomic instability – an evolving hallmark of cancer. Nat Rev Mol Cell Biol. 2010;11(3):220–8. doi: 10.1038/nrm2858.

12. Павлов В.Н., Измайлов А.А., Викторова Т.В. и др. Генетические факторы риска развития рака мочевого пузыря. Экспериментальная и клиническая урология. 2010;2:25–31.

[Pavlov VN, Izmailov AA, Viktorova TV, et al. Genetic risk factors in the development of bladder cancer. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. 2010;2:25–31. (In Russ)]

13. Webb CP, Vande Woude GF. Genes that regulate metastases and angiogenesis. J Neurooncol. 2000;50(1–2):71–87.

14. Новик А.А., Новик Т.А., Камилова А.А., Цыган В.Н. Генетика в клинической медицине. СПб.: ВМедА, 2001. 219 с.

[Novik AA, Novik TA, Kamilova AA, Tsygan VN. Genetika v klinicheskoi meditsine. (Genetics in clinical medicine.) Saint Petersburg: VMedA Publ.; 2001. 219 p. (In Russ)]

15. Аничков Н.М., Плотникова Н.А. О морфологии и классификации опухолеподобных и раковых поражений предстательной железы. Архив патологии. 2001;63(5):44–50.

[Anichkov NM, Plotnikova NA. On the morphology and classification of prostate tumors and cancerous lesions. Arkhiv patologii. 2001;63(5):44–50. (In Russ)]

16. Лихтенштейн А.В. Исследования рака: бег с препятствиями. Биохимия. 2014;79(5):493–500.

[Likhstenshtein AV. Cancer research: a hurdle race. Biokhimiya. 2014;79(5):493–500. (In Russ)]

17. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза. Биохимия. 2000;65(1):5–33.

[Kopnin BP. Targets of oncogenes and tumor suppressors: the key to understanding basic mechanisms of carcinogenesis. Biokhimiya. 2000;65(1):5–33. (In Russ)]

18. Рак предстательной железы. Под ред. Н.Е. Кушлинского, Ю.Н. Соловьева, М.Ф. Трапезниковой. М.: Изд-во РАМН, 2002. 432 с.

[Kushlinskii NE, Solov'ev YuN, Trapeznikova MF, eds. Rak predstatel'noi zhelezy. (Prostate cancer.) Moscow: RAMN Publ.; 2002. 432 p. (In Russ)]

19. Кушлинский Н.Е., Немцова М.В. Молекулярно-биологические характеристики злокачественных новообразований. Вестник РАМН. 2014;69(1–2):5–15. doi: 10.15690/vramn.v69i1-2.934.

[Kushlinskii NE, Nemtsova MV. Molecular biological characteristics of cancer. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2014;69(1–2):5–15. doi: 10.15690/vramn.v69i1-2.934. (In Russ)]

20. Зильбер Л.А. Специфические антигены опухолей. Успехи в изучении рака. М.: Изд-во иностранной литературы, 1960. С. 186–277.

[Zil'ber LA. Spetsificheskie antigeny opukholei. Uspekhi v izuchenii рака. (Tumor-specific antigens. Advances in cancer research.) Moscow: Inostrannaya Literatura Publ.; 1960. pp. 186–277. (In Russ)]

21. Aguirre-Ghisso JA. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. Nat Rev Cancer. 2007;7(11):834–46. doi: 10.1038/nrc2256.

22. Coghlin C, Murray GI. Current and emerging concepts in tumour metastasis. J Pathol. 2010;222(1):1–15. doi: 10.1002/path.2727.

23. Egeblad M, Nakasone ES, Werb Z. Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism. Dev Cell. 2010;18(6):884–901. doi: 10.1016/j.devcel.2010.05.012.

24. Williams GM. Mechanisms of chemical carcinogenesis and application in human cancer risk assessment. Toxicology. 2001;166(1–2):3–10. doi: 10.1016/S0300-483X(01)00442-5.

25. Аничков Н.М. Биологические и клинико-морфологические аспекты учения о метастазировании злокачественных опухолей. Медицинский академический журнал. 2003;1:3–13.

[Anichkov NM. Biological and morphological aspects of the doctrine of metastasis of malignant tumors. Meditsinskii akademicheskii zhurnal. 2003;1:3–13. (In Russ)]

26. Худoley В.В. Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия. СПб.: Изд-во СПбГУ, 1999. 419 с.

[Khudolei VV. Kantserogeny: kharakteristiki, zakonomernosti, mekhanizmy deistviya. (Carcinogens: characteristics, patterns, mechanisms of action.) Saint Petersburg: SPbGU Publ.; 1999. 419 p. (In Russ)]

27. Альтштейн А.Д. Вирусный канцерогенез и роль вирусов в возникновении опухолей человека. В кн.: Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Медицина, 2004. С. 251–74.

[Al'tshtein AD. Viral carcinogenesis and the role of viruses in the occurrence of human tumors. In: Zaridze DG, ed. Kantserogenez. (Carcinogenesis.) Moscow: Meditsina Publ.; 2004. pp. 251–74. (In Russ)]

28. Киселев Ф.Л. Онкогенный потенциал вирусов и механизмы его проявления. В кн.: Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Медицина. 2004. С. 274–87.

[Kiselev FL. Oncogenic potential of viruses and mechanisms of its manifestation. In: Zaridze DG, ed. Kantserogenez. (Carcinogenesis.) Moscow: Meditsina Publ.; 2004. pp. 274–87. (In Russ)]

29. Hausen H. Infections causing human cancers. New York: Wiley-VCH, Weinheim; 2006. 517 p.

30. Fernandez AF, Rosales C, Lopez-Nieva P, et al. The dynamic DNA methylomes of double-stranded DNA viruses associated with human cancer. Genome Res. 2009;19(3):438–51. doi: 10.1101/gr.083550.108.

31. Fernandez A, Esteller M. Viral epigenomes in human tumorigenesis. Oncogene. 2010;29(10):1405–20. doi: 10.1038/ncr.2009.517.

32. Junttila MR, Evan GL. p53 – a Jack of all trades but master of none. Nat Rev Cancer. 2009;9(11):821–9. doi: 10.1038/nrc2728.

33. Bertram JS. The molecular biology of cancer. Mol Aspects Med. 2001;21(6):167–223. doi: 10.1016/S0098-2997(00)00007-8.

34. Плешкан В.В., Алексеенко И.В., Зиньвьева М.В. и др. Промоторы со специфической активностью в раковых клетках при генной терапии меланомы. Acta Naturae. 2011;3(2):14–23.

[Pleshkan VV, Alekseenko IV, Zinov'eva MV. Promoters with cancer cell-specific activity for melanoma gene therapy. Acta Naturae. 2011;3(2):14–23. (In Russ)]

35. Burdall SE, Hanby AM, Lansdown MR, Speirs V. Breast cancer cell lines: friend or foe? Breast Cancer Res. 2003;5(2):89–95. doi: 10.1186/bcr577.

36. Ковалева О.В., Назарова О.Р., Матвеев В.Б., Грачев А.Н. Молекулярные особенности почечно-клеточного рака: ранняя диагностика и перспективы терапии. Успехи молекулярной онкологии. 2014;1(2):36–43.

[Kovaleva OV, Nazarova OR, Matveev VB, Grachev AN. Molecular features of renal cell carcinoma: early diagnosis and perspectives for therapy. Uspekhi molekulyarnoi onkologii. 2014;1(2):36–43. (In Russ)]

37. Berger AH, Knudson AG, Pandolfi PP. A continuum model for tumour suppression. Nature. 2011;476(7359):163–9. doi: 10.1038/nature10275.

38. Jones RG, Thompson CB. Tumor suppressors and cell metabolism: a recipe for cancer growth. Genes Dev. 2009;23(5):537–48. doi: 10.1101/gad.1756509.

39. Berdasco M, Esteller M. Aberrant epigenetic landscape in cancer: how cellular identity goes awry. Dev Cell. 2010;19(5):698–711. doi: 10.1016/j.devcel.2010.10.005.

40. Артамонова Е.В., Огнерубов Н.А., Тупицын Н.Н., Летыгин В.П. Рак молочной железы: иммунологические факторы прогноза. Воронеж: Изд-во ВГУ, 2005. 240 с.

[Artamonova EV, Ognerubov NA, Tupitsyn NN, Letyagin VP. Rak molochnoi zhelezy: immunologicheskie faktory prognoza. (Breast cancer: immunological prognostic factors.) Voronezh: VGU Publ.; 2005. 240 p. (In Russ)]

41. Артамонова Е.В. Иммунологическая микрогетерогенность РМЖ: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1992.

[Artamonova EV. Immunologicheskaya mikroheterogenost' рака molochnoi zhelezy. (Immunological microheterogeneity of breast cancer.) [dissertation] Moscow; 1992. (In Russ)]

42. Тешелова В.Т. Канцерогенез и активация периферических лимфоцитов. Успехи современной биологии. 2003;123(5):495–505.

[Teshelova VT. Carcinogenesis and activation of peripheral lymphocytes. Uspekhi sovremennoi biologii. 2003;123(5):495–505. (In Russ)]

43. Bindea G, Mlecnik B, Fridman WH. Natural immunity to cancer in humans. Curr Opin Immunol. 2010;22(2):215–22. doi: 10.1016/j.coi.2010.02.006.

44. Grivennikov S, Gretten FR, Karin M. Immunity, inflammation and cancer. Cell. 2010;140(6):883–99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.

45. Mougiakakos D, Choudhury A, Lladser A, et al. Regulatory T cells in cancer. Adv Cancer Res. 2010;107:57–117. doi: 10.1016/S0065-230X(10)07003-X.

46. Brabletz T, Jung A, Spaderna S, et al. Migrating cancer stem cells – an integrated concept of malignant tumour progression. Nat Rev Cancer. 2005;5(9):744–9. doi: 10.1038/nrc1694.

47. Gupta PB, Chaffer CL, Weinberg RA. Cancer stem cells: mirage or reality? Nat Med. 2009;15(9):1010–2. doi: 10.1038/nm0909-1010.

48. Semenza GL. Tumor metabolism: cancer cells give and take lactate. J Clin Invest. 2008;118(12):3835–7. doi: 10.1172/JCI37373.

49. Sleeman JP. The metastatic niche and stromal progression. Cancer Metast Rev. 2012;31(3–4):429–40. doi: 10.1007/s10555-012-9373-9.

50. Straus DC, Thomas JM. Transmission of donor melanoma by organ transplantation. Lancet Oncol. 2010;11(8):790–6. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70024-3.

51. Gazdar AF, Girard L, Lockwood WW, et al. Lung cancer cell lines as tools for biomedical discovery and research. J Natl Cancer Inst. 2010;102(17):1310–21. doi: 10.1093/jnci/djq279.