

Г.В. Бондарь
И.Е. Седаков
О.В. Кайряк

Донецкий областной
противоопухолевый центр,
Донецк, Украина

Ключевые слова: рак, эволюция, программированная клеточная гибель, нуклеосомы, нуклеиновые кислоты, микроРНК.

ОПУХОЛЕВАЯ БОЛЕЗНЬ — ЭЛЕМЕНТ ЭВОЛЮЦИИ ОРГАНИЧЕСКОГО МИРА

Резюме. Предложена гипотеза значения опухолевой болезни для эволюции, согласно которой опухоль является генератором принципиально новых последовательностей ДНК, РНК и белков благодаря феномену генетической нестабильности. Высказано предположение о значении программированной клеточной гибели в сохранении и распространении в биосфере информации. Апоптоз как один из вариантов клеточной гибели не приводит к уничтожению видовой генетической информации. Ключевая роль в восприятии, хранении и распространении новой генетической информации принадлежит иммунной системе, не формирующей против опухоли полноценный иммунный ответ. Иммунная система распознает опухоль как хронически регенерирующую ткань, способствует селекции клонов с новыми антигенными детерминантами, генерирует микроРНК, обеспечивающие проникновение новой генетической информации в филогенетически чужеродный макроорганизм реципиента. Выделение новых последовательностей нуклеиновых кислот во внешнюю среду осуществляется в виде нуклеосом секретами больного. Посредством горизонтального потока нуклеосом информация распространяется в биосфере, фиксируясь в первую очередь организмами со слабой или заблокированной системой РНК-интерференции. Новая генетическая информация либо остается в цитоплазме, либо встраивается в геном, хранится в составе гетерохроматина.

Эксперимент затронул лишь отдельные стороны лабораторного явления, которое на ступень — на две, а то и более отстоит от явления природного, то есть эволюционно значимого. Полезно поэтому на основании лабораторных фактов постараться истолковать природный феномен защиты.

Ф.М. Бернет

Проблема эволюции органического мира в последнее время интересует все слои общества. Это связано, по всей видимости, с желанием человечества глубже понять феномен жизни как таковой и осознать свое место в иерархии живых существ. С другой стороны, возросло влияние антропогенного фактора на биосферу, следствием чего является глобальное изменение окружающей среды. По типу обратной связи это изменение сказывается и на человеке, заставляет его меняться. Знание эволюционных закономерностей позволяет моделировать варианты развития будущих событий в экосистеме Земли.

Вопросы биологии злокачественных новообразований и опухолевой прогрессии продолжают занимать умы исследователей-теоретиков и клиницистов. Подобно проблеме философского камня для средневекового алхимика, они еще очень далеки от окончательного разрешения. Мгновение, которое хотелось бы остановить в научном поиске, подобно бессмертному герою И.В. Гете, неоднократно казалось близким, но исследователи по-прежнему далеки от окончательного, безапелляционного понимания природы биологии опухолевого роста. Перспектива применения недавно открытого феномена РНК-интерференции в клинической

онкологической практике казалась многообещающей, вселяла радужные надежды в ученых, врачей и пациентов. Между тем дальнейшие исследования показали, что санлейсинг гена-мишени короткими интерферирующими молекулами РНК происходит преимущественно в делящихся клетках, в то время как в покоящихся вызывает противоположную реакцию активации [1]. Объяснений этой загадки до сегодняшнего момента не существует. Кроме того, намечился разрыв между колоссальным теоретическим материалом в области экспериментальной онкологии, молекулярной биологии и клинической практикой. С одной стороны, выяснение сложнейших закономерностей биологии поведения опухолевой клетки (ОК) требует жестко детерминированной детализации, с другой — за деревьями можно не увидеть леса. Все вышесказанное явилось предпосылкой для написания этой работы.

Даже неполный перечень наименований теорий эволюции может занять не один печатный лист. Вспомним лишь некоторые из них: дарвинизм, ламаркизм, сальтационизм, неоламаркизм, номогенез, типострофизм и так далее. Основные положения дарвинизма составили каркас синтетической теории эволюции (СТЭ), в основу которой положен филетический принцип дивергенции. Согласно этой теории, во-первых, мутации в популяции происходят случайно; во-вторых, постепенно накапливаются в ряду поколений; в-третьих, являются преимущественно точечными, то есть вариантами генетического полиморфизма; в-четвертых, обмен генами возможен лишь внутри вида; в-пятых, движущей силой эволюции является естественный

отбор; в-шестых, эволюция представляет собой стохастический процесс. Экспериментальным доказательством правомочности СТЭ является молекулярно-генетический анализ полиморфизма структурных генов у близкородственных и отдаленных видов, однако механизм макроэволюции по сей день остается невыясненным.

Приверженцы неоламаркизма представляют биоту как некую самоорганизующуюся систему, способную на изменение условий окружающей среды отвечать видообразованием, причем видообразование происходит на протяжении небольшого отрезка времени (одно-два поколения), то есть скачкообразно. Адепты данной точки зрения считают, что мутационный процесс не является случайным, скачкообразно изменяются целые группы регуляторных генов. Это так называемые системные мутации, или мутации Ваагена.

В.И. Вернадский считал, что «между косным и живым веществом есть непрерывная, никогда не прекращающаяся связь, которая может быть выражена, как непрерывный биогенный ток из живого вещества в косное вещество биосферы».

По свидетельству В.И. Назарова [2], «природа генетических изменений, их количество и минимальное время, необходимое для установления репродуктивной изоляции и видообразования, остаются нетронутой целиной».

А.В. Лихтенштейном было отмечено, что «эволюционный консерватизм — свидетельство востребованности феномена в силу выполнения им неких важных задач. Новообразования выявляются у всех видов животных, начиная с моллюсков и заканчивая млекопитающими. Тот факт, что природа цепко держится за данный феномен, указывает на его эволюционную целесообразность». Автор считает, что в филогенезе возникновение злокачественной опухоли обусловлено функцией уничтожения организма-хозяина как носителя неблагоприятных для популяции мутаций [3].

Возможно и другое объяснение эволюционной востребованности опухолевой болезни. Общеизвестно, что заболеваемость злокачественными опухолями коррелирует с неблагоприятным воздействием окружающей среды на организм. Многие из этих факторов вызывают феномен нестабильности генома. Само явление жизни построено на динамическом взаимодействии факторов изменчивости и наследственности. Все живое, чтобы выжить, должно обладать механизмом, обеспечивающим изменчивость, и жесткой консервативной системой защиты собственной генетической информации. Эти системы и были сформированы на заре эры биоса. Крупницы органики в безбрежном океане драгоценны, и отбором был подхвачен вид клеточной гибели, при котором живое и после своей гибели служит живому. Жизнь на Земле развивалась и поддерживалась в очень жестких условиях. Можно только предполагать, какие геологические и космические катастрофы обрушивались на живую систему Земли. Тем не менее жизнь

устояла. Возможно, именно в периоды глобальных катаклизмов были выработаны механизмы, обеспечивающие сохранение и максимальное рассеивание накопленного биосферой генофонда.

В.А. Кордюмом была сформулирована теория обмена генетической информацией всего живого на Земле как важнейшего фактора эволюции. Способ распространения информации между организмами-современниками вне зависимости от их иерархии на эволюционной лестнице получил название горизонтального переноса, в отличие от вертикального, осуществляющегося между поколениями. По мнению автора, «следует говорить не об эволюции видов как сумме информационно замкнутых групп, а об эволюции биосферы в виде единого целого, в котором каждое конкретное проявление эволюции передает все всем и черпает все от всех». Констатируется перемещение генов в естественных условиях между прокариотами и эукариотами, симбионтами и в системе хозяин — паразит. Одним из наиболее ярких примеров является перенос гена Cu-Zn супероксиддисмутазы сребробрюшковых рыб в их симбионтную бактерию *Photobacter leiognathi*. Оказалось, что у данной бактерии, помимо свойственной для прокариот Fe-супероксиддисмутазы, функционирует Cu-Zn супероксиддисмутазы, характерная для эукариот вообще и для рыб в частности [4].

Перенос генов в лабораторных условиях положил начало генной инженерии. Любопытно, что опыты по переносу генов различными организмами не всегда оканчивались успехом. Предполагалось, что существует внутриклеточная система, уничтожающая чужеродную генетическую информацию. В дальнейшем был открыт механизм РНК-интерференции, ограждающий клеточный генофонд от «чужой» генетической информации.

Неблагоприятные внешние воздействия на биосферу, такие как изменение уровня радиационного фона, смена режима устойчивых температурных характеристик, вызывают феномен генетической нестабильности. Генетиками и гигиенистами для оценки влияния неблагоприятных экзогенных факторов традиционно используется микроядерный тест [5]. Субстрат исследования представляет собой нуклеосомы, упакованные в клеточную мембрану. Данный феномен отмечается при различных патологических состояниях, сопровождающихся гибелью клеток: выраженных воспалительных процессах, разнообразных заболеваниях с аутоиммунным компонентом, злокачественных новообразованиях. С момента инициации канцерогенеза до клинической манифестации опухоли проходят годы, а иногда и десятки лет. Учитывая, что организм здорового человека выделяет ежедневно в окружающую среду около 0,6 г ДНК [3], а при опухолевом росте это количественное содержание нуклеиновых кислот резко возрастает, онкобольшой является донором нуклеиновых кислот для биосферы. Апоптотические тельца (АпТ), выделяемые им в окружающую среду, в ряде случаев разрушаются с образованием оли-

го- и мононуклеотидов, нуклеозидов и являются источником питания для растений, способствуя более быстрому накоплению биомассы и энергии в пищевых цепочках, что немаловажно при наличии внешних неблагоприятных воздействий. Не исключено, что в части случаев не происходит деградации АпТ либо она происходит не в полной мере. Если данное допущение верно, то носитель опухоли является распространителем генетической информации об эволюции данного вида, без чего восстановление жизни после глобальных экологических катаклизмов невозможно. При опухолевом росте отмечается гиперэкспрессия некоторых генов, например генов семейства *cMyc*. Но наличие генов этого семейства крайне необходимо и для раннего эмбрионального развития эукариот! Белковый продукт экспрессии *cMyc* передается ядрам эмбриона из цитоплазмы яйцеклетки с момента оплодотворения, продолжает экспрессироваться в моруле и деградирует на стадии гастрюлы [6].

Согласно закону В.О. Ковалевского, онтогенез является кратким повторением филогенеза. Геном эукариот построен таким образом, что в нем записана программа эволюции представителя данного вида, необходимая для эмбриогенеза и воспроизводства данного вида в будущем через потомков. В половой клетке содержится гаплоидный набор хромосом, характерный для данного вида, в соматической клетке большинства видов — диплоидный. Доказательством практической информативной идентичности генома соматических и генеративных линий клеток являются результаты опытов по клонированию позвоночных. Тканевая и клеточная специализация соматических клеток достигается эффектами положения генов, метилированием, санлейсингом генов вследствие воздействия микроРНК, то есть эпигенетическими механизмами.

Проблема программированной клеточной гибели в последние годы посвящены многие монографии и десятки тысяч научных статей [7, 8]. Наиболее полно освещены различные аспекты истории, касающиеся терминологии, морфологии, сигнальных путей, генетического контроля апоптоза. Вместе с тем интригующему вопросу дальнейшей судьбы АпТ в многочисленных обзорах уделено недостаточно внимания. Суть кратких обобщений сводится к тому, что обрабатываемые АпТ фагоцитируются макрофагами и соседними клетками [9]. Апоптоз — один из механизмов клеточной гибели, при котором живая материя не уничтожается. При этом виде гибели клетки ее ДНК разрезается ферментами в месте прикрепления к ядерной мембране на фрагменты. Эти фрагменты ДНК вместе с клеточными органеллами упаковываются в мембрану и образуются так называемые АпТ, или нуклеосомы. Такая упаковка защищает содержимое АпТ от немедленной деградации. Однако одного этого явления для сохранения живых фрагментов мало — необходим механизм захвата нуклеосом. Этим механизмом является фагоцитоз АпТ. Мембрана, в которую упакованы АпТ, облегчает процесс фагоцитоза,

так как является будто вывернутой наизнанку — на ее поверхности представлены структуры внутренней поверхности мембраны, в том числе фосфатидилсерина, благодаря которым облегчается агрегация телец с мембранами живых клеток и их последующий фагоцитоз. Фрагменты, полученные клеткой, могут быть использованы для ее собственных нужд как в виде готовых строительных блоков, так и в виде исходного материала для поддержания энергетики. Полученная новая генетическая информация клеткой не используется немедленно, а сохраняется про запас в структуре так называемой избыточной ДНК.

Предполагается, что программируемая гибель мононуклеаров является одним из механизмов инициации аутоагрессии. По мнению исследователей [10], «апоптоз лимфоцитов сопровождается возрастанием представительства внутриклеточных антигенов вследствие инверсии внутренней поверхности клеточной мембраны наружу. Апоптотические клетки поставляют иммунной системе ранее скрытые аутоантигены, в результате чего активируются аутореактивные лимфоциты. Широкий спектр аутоантител обусловлен многообразием аутоантигенов, модифицированных и освобожденных в ходе апоптоза». В то же время, согласно теории Ф.М. Бернета, в вилочковой железе происходит негативная селекция лимфоцитов (Л), прекомитированных к аутоантигенам [11].

Одним из подходов в изучении морфообразующей функции иммунной системы послужила модель регенерации печени и компенсаторной гипертрофии почки [12]. Авторы применили метод адоптивного переноса лимфоидных клеток селезенки или фракции малых Л от доноров после резекции печени или удаления одной почки сингенным реципиентам. Через 48–49 ч после введения лимфоидной ткани у животных-реципиентов было отмечено увеличение пролиферативной активности клеток этих органов. Стимуляция пролиферации в органе-мишени сопровождалась увеличением числа ДНК-синтезирующих клеток. У интактных и ложноперирированных доноров аналогичный феномен зарегистрирован не был. Введение реципиентам неживых Л не приводило к увеличению пролиферативной активности тканей тестируемых органов. Обработка анти-Т-лимфоцитарной сывороткой приводила к инактивации морфогенетической активности. Стимулирующее пролиферацию действие Л было органоспецифичным.

Любопытно, что способность к стимуляции Л приобретают через 4–17 ч после резекции печени, в то время как на высоте клеточного деления в органах-реципиентах (48–49 ч) эта способность Л утрачивается. Предполагается, что морфогенетически активные Л причастны к инициации синтеза ДНК в ткани органа-мишени, а после реализации этого действия они становятся инертными. Однако регуляция подразумевает не только стимуляцию процесса пролиферации, но и ее подавление. Оказалось, что тимоциты нормальных животных пода-

вляют пролиферацию энтероцитов крипт тонкой кишки неоперированных реципиентов [13].

Было показано [14], что при одновременном культивировании Л и эпителиальных клеток вилочковой железы отмечается гибель активированных клеток, в то время как неактивные Л не погибают. Было высказано предположение об участии эпителия в негативной селекции клонов активированных Т-лимфоцитов. Если пренебречь использованием несингенной системы при проведении эксперимента, то изученное явление можно трактовать как механизм реализации обратной связи в морфообразующей функции иммунной системы.

Представления о роли иммунной системы при опухолевом росте были сформулированы Ф.М. Бернетом [11]. По аналогии с противоионфекционным иммунитетом появление в опухолевой ткани «чужих» антигенов, индуцированных вирусами и канцерогенами, должно стимулировать иммунный ответ и элиминацию чужеродных антигенов из макроорганизма. Данное положение легло в основу концепции иммунологического надзора. Ее следствием стало положение о несостоятельности иммунной системы при опухолевой болезни и необходимости иммуностимуляции. Дальнейшие исследования в этом направлении показали, что наряду с развитием реакций противоопухолевой направленности происходит блокирование эффекторного звена иммунной системы, а в ряде случаев — иммуностимуляция опухолевого роста [13, 15]. Были проведены любопытные исследования по нормализации злокачественного фенотипа перевиваемых опухолевых линий при введении в развивающиеся эмбрионы [15]. В классической работе В. Mintz [16] по формированию аллофенных химер химеризм здоровых мышей возникал в результате инокуляции в бластоцист клеток тератокарциномы животных аллогенной линии. Нормализацию злокачественного фенотипа перевиваемых клеток в «эмбриональном микроокружении» авторы объясняют отсутствием стимулирующего воздействия зрелой иммунной системы и индукцией иммунологической толерантности.

Другим подходом, позволяющим оценить степень вовлечения иммунной системы в прогрессирование опухолевой болезни, является оценка специфического иммунитета к опухолевым антигенам. Несмотря на терминологическую неточность (иммунный ответ только строго специфичен), мы будем использовать данный термин как общепринятый. Одним из простых методов оценки специфического иммунитета является использование чувствительного теста подавления прилипания Л [17, 18]. В эксперименте на животных с перевиваемыми опухолями была зарегистрирована положительная реакция на опухолевые антигены с одновременным увеличением популяции Т-лимфоцитов после инокуляции клеток опухоли с последующим снижением интенсивности реакции в период прогрессивного роста новообразования [18]. Результаты этих и других подобных исследований [19, 20] показывают, что приведенные данные можно ин-

терпретировать как проявление морфообразующей функции иммунной системы при опухолевом росте, направленное на развитие опухолевой ткани. Данные клинических исследований также подтверждают это предположение. У больных раком желудка величина реакции в тесте подавления прилипания Л возрастает с увеличением объема опухолевой массы [21]. Исследованиями, проведенными в Донецком противоопухолевом центре, также показано, что иммунная система принимает активное участие в становлении и развитии опухолевой болезни. У больных раком желудка с благоприятным вариантом течения заболевания зарегистрированы достоверно более высокие значения показателей в реакции подавления прилипания Л с антигенами нормальной слизистой желудка [22]. Аутосыворотка пациентов при неблагоприятном прогнозе чаще усиливает реакцию с опухолевыми антигенами, в то время как у больных с благоприятным прогнозом регистрируется вариант блока и отсутствия влияния. При оценке эффекта эндолимфатической химиотерапии при распространенном раке молочной железы и яичника у пациентов с полной либо частичной регрессией зарегистрировано снижение интенсивности реакции к опухолевым антигенам и рост аффинитета к антигенам нормальной ткани [23]. Интересные данные о вовлечении в процесс метастазирования клеток костного мозга (КМ) приведены R.N. Kaplan с соавт. [24]. Авторы выполнили трансплантацию клеток КМ, несущих генетическую метку летально облученным животным-реципиентам. Через 4 нед производили внутрикожную имплантацию клеток карциномы легких Льюис, характеризующейся метастазированием в легкие, и меланомы В16, со множественным диссеминированным метастазированием. Через 2 нед после имплантации опухоли Льюис в легкие отмечали скопления клеток КМ, несущих генетическую метку. Метастазы в легкие в это время зафиксированы не были, однако они возникли через 3 нед после инокуляции в тех участках, в которые до этого мигрировали клетки КМ. Авторы установили динамику миграции клеток в премеастистическую нишу. Первыми мигрировали VEGFR-1⁺ клетки КМ, затем VEGFR-2⁺, и только после этого на подготовленную почву мигрировали ОК, формирующие метастаз. На трансгенных по *c-mic* мышах с высоким риском развития спонтанных лимфом авторами показано предшествующее формирование кластеров VEGFR-1⁺ в лимфатических узлах, где спустя 80 дней развивались очаги инфильтрации клетками лимфом. Клетки лимфомы не экспрессировали VEGFR-1. К сожалению, авторами при проведении эксперимента была использована несингенная система.

Один из ключевых вопросов значения феномена опухолевой болезни в эволюции — экспрессирует ли опухоль по сравнению с нормальной тканью, принципиально новые антигены или нет? Положительный ответ на данный вопрос был получен во второй половине XX в. в лаборатории Л.А. Зильбера. Применяя методику сенсibilизации экспериментального

животного тканью опухоли с целью получения гуморального иммунного ответа с целым спектром специфических антител, затем проводили десенсибилизацию нормальной тканью того же органа. На повторное введение гомогената опухоли животное отвечало анафилактическим шоком в случае наличия в опухоли специфических антигенов. Разница оказалась существенной, и был сделан вывод об антигенном отличии опухолевой и нормальной ткани [25, 26]. Полученные антисыворотки затем использовались для выявления специфических антигенов опухоли у человека [27, 28]. Результаты позднее были поставлены под сомнение; основной тезис, выдвигаемый оппонентами, сводился к тому, что экспрессируемые ОК антигенные эпитопы не являются принципиально новыми, в норме они свойственны либо периоду эмбрионального развития, либо нормальным тканям других органов.

При использовании методов современной компьютерной геномики, после анализа ДНК-библиотек опухолевых и нормальных тканей, была выявлена экспрессия в опухоли специфических последовательностей, не экспрессирующихся в нормальных тканях. Специфичность экспрессии была подтверждена с помощью ПЦР в образцах суммарной ДНК из опухолей. Большинство выявленных последовательностей оказались некодирующими РНК, одна из последовательностей отмечалась в 46 образцах опухолей из 56 и ни в одной из 27 проб изученных нормальных тканей [29].

Какие системы жизнеобеспечения макроорганизма в первую очередь задействованы в макроэволюции? Всю антигенно чужеродную информацию организм воспринимает посредством иммунной системы. Парадоксально, что иммунная система не только защищает особь от внешнего воздействия, но и хранит эту информацию годы, а то и десятилетия в клетках памяти. И не только хранит, но и делится ею с другими членами биоценоза, выделяя ее в окружающую среду в стрессовых ситуациях путем прижизненного выброса и апоптоза иммунокомпетентных клеток [30].

Как уже отмечалось, основной биологической характеристикой опухолевой ткани, отличающей ее от большинства нормальных, является нестабильность ее генома. Следствием генетической нестабильности ОК и происходящей в опухоли селекции является приобретение неопластическими клетками ряда свойств, отличающих их от клеток нормальных тканей, таких как независимость пролиферации от внешних стимулов; резистентность к ростингибирующим сигналам; устойчивость к апоптозу; способность к неограниченному числу делений; способность изменять микроокружение; способность к инвазии и метастазированию [31].

Другой патогномоничной для опухолевой болезни характеристикой является измененный характер метилирования генома ОК. Он выражается в тотальном гипометилировании в сочетании с избыточным метилированием определенных областей

[32]. По мнению Р.Б. Хесина [4], «гипометилирование ДНК повышает не только проявление провирусов, но и их способность трансфицировать клетки при переносе содержащей их ДНК». Создается впечатление, что aberrантное метилирование при опухолевом росте является если не первопричиной генетической нестабильности, то, по крайней мере, усиливает последнюю.

Мутация (даже макромутация) сама по себе «погоды не делает». Отбор ведется по фенотипическим признакам. Молекулярным кирпичиком фенотипа является белок, так как именно белковый спектр определяет фенотип клеток, тканей, органов и макроорганизма в целом. «Однозначного соответствия между генотипом и фенотипом не существует. Гомологичные гены вызывают у разных видов появление различных фенотипических признаков. ... Более того, оказалось, что с одного и того же сегмента ДНК могут считываться в разных тканях и на разных стадиях онтогенеза разные транскрипты и, соответственно, синтезироваться разные белки» [2].

Опухолевая болезнь является «плацдармом» для апробации функции новых белков — продуктов мутировавших генов. Носитель опухоли является донором нуклеиновых кислот и белков, которые они кодируют, для биосферы в горизонтальном потоке генетической информации. Мы предполагаем, что опухолевая болезнь является краеугольным камнем в эволюции органического мира. Организм-носитель опухоли является генератором и донором нуклеиновых кислот с новыми последовательностями нуклеотидов и белков для биосферы. Кроме того, при опухолевой болезни оттачивается механизм проникновения новых последовательностей нуклеиновых кислот и белков в организм-реципиент. Для того чтобы подавить РНК-интерференцию в клетках организма-реципиента и сохранить вводимую ДНК и РНК информацию от действия siРНК реципиента, экзосомы донора содержат, кроме матричной молекулы, еще и микроРНК, способную нокаутировать регуляторные гены клетки-реципиента.

Авторы остановились на некоторых, на их взгляд, интригующих аспектах проблемы биологии опухолевого роста, требующих дальнейших постоянных и глубоких исследований. Вместо заключения хочется отметить, что на Земле реализована сложнейшая система живого, в которой принимают участие все земляне. Главную созидательную и разрушительную роль в этой системе играет человек. В работах над общей теорией поля А. Эйнштейном были получены уравнения, описывающие гипотетическую многомерную систему пространства-времени. Для многих математических выкладок он не мог найти физических аналогов. Не исключено, что этими уравнениями описывается само явление жизни как неотъемлемой части эволюции Вселенной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vasudevan S, Tong Y, Steitz JA. Switching from Repression to Activation: MicroRNAs Can Up-Regulate Translation. *Science* 2007; **318**: 1931–4.
2. Назаров ВИ. Эволюция не по Дарвину: Смена эволюционной модели. Москва: ЛКИ, 2007. 520 с.
3. Лихтенштейн АВ. Рак как программируемая гибель организма. *Биохимия* 2005; **70** (9): 1277–81.
4. Хесин РБ. Непостоянство генома. Москва: Наука, 1985. 472 с.
5. Ильинских НН, Кудрявцев ДП, Перепечаев ЛЯ и др. Связь количества эритроцитов с микроядрами с иммунологическим статусом человека. *Цитология* 1990; **6**: 20–5.
6. Съякте НИ. Изменение макромолекулярного состава и организации клеточного ядра при гамето-, эмбрио- и гистогенезе. *Онтогенез* 1993; **6**: 5–21.
7. Нагорнев ВА, Восканьянц АН. Апоптоз и его роль в атерогенезе. *Мед академ журн* 2003 **3** (4): 3–19.
8. Сепиашвили РИ, Шубич МГ, Колесникова НВ и др. Апоптоз в иммунологических процессах. *Аллергол иммунол* 2000; **1** (1): 15–23.
9. Шилов ВН. Молекулярные механизмы структурного гомеостаза. Москва: Наука, 2006. 285 с.
10. Сорока НФ, Свирновский АИ, Рекун АЛ. Апоптоз лимфоцитов периферической крови у больных системной красной волчанкой: патогенетические и клинические аспекты. *Науч-практ ревматол* 2006; **4**: 44–52.
11. Бернет ФМ. Клеточная иммунология. Москва: Мир, 1971. 480 с.
12. Бабаева АГ. Прошлое, настоящее и будущее проблемы лимфоидной регуляции пролиферации нелимфоидных клеток. *Бюл эксперим биол мед* 1995; **9**: 230–4.
13. Уманский ЮА. Иммунологическая реактивность при раке. Киев: Здоров'я, 1974. 240 с.
14. Никонова МФ, Чегаева ЕВ, Литвина ММ и др. Апоптоз активированных лимфоцитов и подавление их пролиферативного ответа на митоген при контакте с эпителиальными клетками, происходящими из тимуса человека. *Иммунология* 1997; **3**: 9–12.
15. Шевченко ОВ, Шевченко ВО, Шевченко ВО. Специфічна імунна реакція організму як ініціюючий і промоторний фактор канцерогенезу. *Журн АМН України* 2006; **10** (1): 50–64.
16. Mintz B, Illmensee K. Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells. *Proc Nat Acad Sci USA* 1975; **72**: 3585–9.
17. Mori Katsushi, Neal Durwood E, Lamm Donald L. Immunological assessment of renal cancer patients as evaluated by the lymphocyte adherence inhibition test. *J Urol* 1986; **136** (3): 571–5.
18. Meduri F, Doni MG, Merenda R, et al. The role of the leucocyte adherence inhibition, CA 19-9 and tissue polypeptide antigen tests in the diagnosis of pancreatic cancer. *Cancer*, 1989; **64** (5): 1103–6.
19. Neumeister Birgid, Hamsch K, Storch H. Der Makrophagen-Hemmtest bei Jensen-Tumortragenden Wistar-Ratten. I. MAI nach Incubation mit tumorassozierten Antigenen. *Arch. Geschwulstforsch* 1983; **53** (6): 521–8.
20. Myers WL, Reynolds HA. The early detection of host immune response to spontaneous mouse mammary tumours by leucocyte adherence inhibition. *Respir Physiol* 1983; **53** (2): 1–5.
21. Hamasaki K, Tiwa H, Mannami T, et al. Leucocyte migration inhibition test in gastric cancer patients. *Jap Cancer Clin* 1979; **25** (6): 573–6.
22. Бондарь ГВ, Кайряк ОВ. Напряженность иммунного ответа к антигенам нормальной ткани как показатель естественной противоопухолевой резистентности у больных раком желудка. Тездокладів наук-практ конф «Віддаленні наслідки опромінення в імунній та гемопоетичній системах». Київ, 1996: 198–9.
23. Кайряк ОВ, Лисовская НЮ. Критерии эффективности эндолимфатической химиотерапии у больных распространенным раком молочной железы и яичников. *Укр химиотерапевт журн* 2000; **4**: 17–21.
24. Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 2005; **438** (8): 820–7.
25. Абелев ГИ, Цветков ВС. Выделение специфического антигена перевивной гепатомы мышей методом иммунофильтрации. *Вопр онкол* 1960; **6** (6): 62–9.
26. Зильбер ЛА, Абелев ГИ. Вирусология и иммунология рака. Москва: Мед лит, 1962. 458 с.
27. Гордилова ВВ, Шершульская ЛВ. Специфические антигены злокачественных опухолей человека. Вопросы патогенеза и иммунологии опухолей. Москва: Мед лит, 1956. 115 с.
28. Шершульская ЛВ. Изучение специфических антигенов злокачественных опухолей человека в реакции пассивной анафилаксии. *Вопр онкол* 1958; **4** (3): 259–65.
29. Круковская ЛЛ, Носова ЮК, Полев ДК и др. Изучение экспрессии девяти ассоциированных с опухолями нуклеотидных последовательностей в нормальных и опухолевых тканях человека. *Росс журн «Спид, рак и общественное здоровье»* 2007; **11** (1): 85–6.
30. Ancer P, Stroun M, Maurice PA. Spontaneous release of DNA by human blood lymphocytes in vitro. *Cancer Res* 1975; **35**: 2375–8.
31. Бережной АЕ, Гнучев НВ, Георгиев ГП и др. Молекулярные механизмы взаимодействия опухоли и иммунной системы. *Вопр онкол* 2008; **54** (6): 669–83.
32. Москалев ЕА, Епринцев АТ, Хоайзел Й. Методы определения картины метилирования геномной ДНК при канцерогенезе: от отдельных нуклеотидов к метилому. *Мол биол* 2007; **41** (5): 793–807.

CANCER DISEASE — AN ELEMENT OF EVOLUTION OF THE ORGANIC WORLD

G.V. Bondar, I.E. Sedakov, O.V. Kairiyak

Summary. *The hypothesis of value of cancer for evolution according to which the tumor is the generator of essentially new sequences DNA, RNA and proteins to a phenomenon of genetic instability is suggested. The assumption of value of the programmed cell death in the preservation and dissemination of the biosphere information about the initial stages of the life on Earth is stated. Apoptosis, as a variant of cell death does not lead to the destruction of the species of genetic information. The key role in perception, storage and distribution of the new genetic information belongs to the immune system which is not forming against a tumor the valuable immune answer. The immune system distinguishes a tumor as chronically regenerating tissue, promotes selection of clones with new antigenic determinants, generates miRNA, providing penetration of the new genetic information in phylogenetical an alien macroorganism — the recipient. Allocation of new sequences of nucleic acids in an environment is carried out as nucleosomes by secrets of the patient. By means of horizontal stream nucleosomes the information is distributed in biosphere, being fixed first of all by organisms with the weak or blocked system of the RNA-interference. New genetic information remains in cytoplasm, or is built in a gene and stored in heterochromatin structure.*

Key Words: cancer, evolution, nucleic acids, apoptosis, nucleosomes, microRNA.

Адрес для переписки:

Бондарь Г.В.
83092, Донецк, ул. Полоцкая, 2А
Донецкий областной противоопухолевый центр