

## ДИСКУССИЯ

© А. С. ПАВЛОВ, 2012

УДК 616-006.04-092

Академик РАМН А. С. Павлов

## КЛЕТКА, РАДИАЦИЯ И КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

*Высказывается мнение об исключительном (единственном) механизме включения в геном соматической клетки резерва во время репарации радиационных повреждений ДНК и невозможности их включения во время репликации.*

*Сообщается о разных величинах клеточного репродуктивного потенциала (КРП) в различных анатомических системах организма, отличающихся одновременно высокой радиочувствительностью и резистентностью к канцерогенезу. По мере истощения КРП и при невозможности репродуктивного обновления клеток используется репарационный механизм, что приводит к увеличению частоты канцерогенеза.*

*Рассмотрены возможности включения канцерогенных признаков при их «известности» в организме человека, а также наличие в геноме клеток новых канцерогенных признаков — фибролизиса и остеоллизиса.*

Ключевые слова: клетка, радиация, канцерогенез

## CELL, RADIATION, AND CARCINOGENESIS

A. S. Pavlov

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

*It has been suggested that there is an exceptional (unique) mechanism for incorporation into the genome of a reserve somatic cell during repair of radiation-induced DNA damages and that the latter cannot be included during replication. There are various cellular reproductive potentials (CRP) in different body anatomic systems, which differ in high radiosensitivity and resistance to carcinogenesis. As CRP is depleted and reproductive renewal is impossible, the reparative mechanism is used, which causes an increase in carcinogenesis rates.*

*Whether carcinogenic signs can be involved with their verified presence in the human body and whether the cell genome contains new carcinogenic signs, such fibrolysis and osteolysis, are considered.*

Key words: cell, radiation, carcinogenesis

В первом десятилетии XXI века в мировом научном сообществе наметилось согласие относительно мутационной природы канцерогенеза. В основе его механизма лежит возникновение генетической записи о функциональных и морфологических признаках, характерных для опухолевого процесса.

Прошло почти 100 лет после открытия мутационной природы канцерогенеза (Петров Н. Н., Бауэр К. Н., 1926). За это время была создана модель макромолекул ДНК и РНК, выяснены механизмы транскрипции, репликации и репарации. Тем не менее основной механизм внедрения информации в геном клетки во время канцерогенеза остается невыясненным.

В процессе длительного сосуществования клеточные популяции организма человека подвергаются воздействию различных факторов внешней и внутренней среды, в том числе ионизирующему излучению (ИИ). В клетках возникают нарушения целостности различных структур, среди которых особое место занимают радиационные повреждения макромолекул ДНК.

Очевидно, что наличие указанных выше различных клеточных повреждений предполагает существование механизмов и клеток, способных их устранять. Для выполнения этих задач существуют соматические клетки (СК). Они, подобно стволовым клеткам костного мозга, мультипотентны в пределах своего ор-

гана. Эти клетки имеют две стадии своего существования: стадию резерва и стадию функции органа (ткани).

К признанию факта существования СК резерва (СКР) мы пришли в процессе Self Examination, задавая себе вопросы. Какие клетки осуществляют обновление клеточных систем? Где они должны находиться? Как осуществляется процесс клеточного обновления? Почему они мало заметны? Все ли клетки могут делиться? Какие клетки подвержены канцерогенезу? В результате анализа пришли к признанию неизбежности существования СКР и их возможной мутационной или канцерогенной трансформации.

В стадии резерва СК малодифференцированы, обладают способностью к ограниченному перемещению, митотическому делению. Их предназначение — «строить» органы во время эмбриогенеза и быть одновременно «строительным» материалом для органов в период детства, юношества и осуществлять репродуктивные функции по обновлению клеток на протяжении жизни.

В стадии функции клетки утрачивают способность совершать митотические деления; они приобретают «чувство» контакта с соседними клетками, неподвижны, являются более дифференцированными, чем СКР, их главной задачей становится исполнение одной из функций организма. В случаях повреждения они гибнут через апоптоз или некроз, а их убыль восполняется СКР.

При микроскопическом исследовании СКР обнаруживаются в виде небольших одно-, двухклеточных групп. Создается впечатление, что они «опасаются» ионизирующего фактора и «старятся» быть «невидимками» — историческая память радиационной мишени.

В последние годы в литературе появляются сообщения о доказательствах существования подобных клеток в отдельных

**От редакции.** Статья академика А. С. Павлова, известного в нашей стране и за рубежом онколога и радиотерапевта, носит дискуссионный характер и посвящена новому взгляду автора на вопросы полиэтиологической теории канцерогенеза. Приглашаем читателей к дискуссии по этому вопросу.

анатомических системах. Их порой называют стволовыми или эмбриональными клетками.

По нашему мнению, сублетальные повреждения ДНК соматических клеток возникают исключительно в результате воздействия на них ИИ. Все остальные факторы внешней среды при взаимодействии с клеткой в первую очередь вызывают деструкции ее мембран, цитоплазмы, сфинктеров и в дальнейшем ядерных структур. Возникающие повреждения клетки оказываются несовместимыми с продолжением ее жизни; изолированного локального повреждения ДНК не наступает.

При прохождении вторичного электрона через клетку появляются две-три ионизации, каждая из которых при возникновении вблизи ДНК может нанести радиационное повреждение одной ее нити. Повреждение устраняется путем репарации, и клетка продолжает свое существование, однако в ее геноме возникает запись о мутации. Мы считаем, что репарация радиационных повреждений всегда совершается срочно и очень часто ошибочно, ибо природа их возникновения относится к категории случайных явлений.

Радиационный фактор также ответственен за повреждения ДНК посредством свободных радикалов, ибо последние генерируются в результате радиолитиза воды. Другой причины для возникновения свободных радикалов в природе нет.

Возникает вопрос, достаточна ли величина дозы от природной радиации, равная за год 2 мГр, чтобы вызывать мутации и быть постоянным генератором мутагенеза.

Действительно, размер радиационной «мишени» макромолекулы ДНК равен нескольким нанометрам и вероятность попадания в них вторичных электронов чрезвычайно мала. В то же время число подобных макромолекул в организме человека бесконечно велико.

Один фотон природной радиации при прохождении через тело человека генерирует огромное число первичных электронов, один из которых в свою очередь генерирует огромное число вторичных электронов, а один вторичный электрон на протяжении своего трека создает более 3000 актов ионизаций. И, наконец, внутриорганный радиационный фактор, о величине которой мы практически мало знаем и которая в последние годы могла возрасти за счет инкорпорации радионуклидов, должна быть суммирована с дозой от природной радиации.

Приведенные нами соображения позволяют считать, что природная радиация может быть постоянным стохастическим фактором мутагенеза.

В процессе эволюции жизни клеток механизм радиационного воздействия на них воспринимается как одно целое с другими факторами внешней среды. В силу этих причин возникли единые формы защиты — репродуктивное обновление клеток (репликация ДНК) или репарация радиационных повреждений макромолекул.

В литературе доминирует мнение о том, что большая часть включений в геном СКР о мутагенных признаках, в том числе и канцерогенных, происходит на стадии репликации митотического деления. Одним из главных аргументов в пользу этой концепции мутагенеза является высокая частота митотического деления СКР на протяжении их клонирования, что нам представляется явно недостаточным. В этой связи мы рассматриваем ряд аспектов, касающихся проблемы клеточного обновления анатомических систем.

Для оценки способности ткани устранять различные клеточные повреждения мы используем понятие «клеточный репродуктивный потенциал» (КРП). Величина КРП выражается числом возможных митотических делений, совершаемых СКР на протяжении жизни человека (лимит Хейфлика), и плотностью их расположения на единицу объема (площади) органа или эпителиального покрова. Величина его для отдельных органов и систем оказалась различной, и ее «планирование» в геноме клетки, как мы полагаем, осуществляется в зависимости от предполагаемой продолжительности жизни человека, частоты нанесения возможных повреждений и функциональной значимости органа. С этих позиций цена одной СКР может быть бесконечно большой. «Расходование» КРП начинается с момента появления соматических клеток во время эмбриогенеза.

В 60-е годы прошлого столетия нами совместно с Г. М. Барером был обнаружен феномен повышенной радиочувствительности (радиопоражаемости) слизистой мягкого неба. Высокая радиочувствительность мягкого неба, которая значительно отличается от радиочувствительности окружающих его анатомических образований (язык, слизистая полости рта, носоглотка, гортань, пищевод), объясняется местом перекрестка двух физиологических систем — питания и дыхания, которые сопряжены с риском повышения деструкции. У лиц, пострадавших во время Чернобыльской катастрофы от ИИ, А. К. Гуськова выявила повышенную радиочувствительность эпителия тонкой кишки.

По нашему мнению, наличие признака высокой радиочувствительности клеточной системы означает, что в ней используется репродуктивный вариант клеточного обновления и из-за его медлительности наступает гибель поврежденных клеток без их возмещения. Этот вариант защиты от ИИ используется при наличии значительного КРП.

Обнаруженные анатомические области, отличающиеся высокой радиочувствительностью, оказались одновременно тканями с высокими показателями КРП и репродуктивной активности.

Факт различия степени радиочувствительности в отдельных тканях человека позволяет судить о том, какой используется механизм защиты от ИИ. Так, клетки слизистой тонкой кишки, тела матки, мягкого неба и др., имея высокую радиочувствительность и высокий КРП, используют репродуктивный механизм клеточного обновления (репликации).

Слизистая верхних дыхательных и пищеварительных путей относится к радиорезистентным системам (низкий КРП); радиационные повреждения ДНК клеток быстро устраняются путем репарации.

Особый интерес представляет тот факт, что в указанных анатомических образованиях с высокой радиочувствительностью и, следовательно, высокой репродуктивной активностью (репликация) практически не наблюдается канцерогенез. В то же время в анатомических системах с низкими репродуктивными возможностями и высоким уровнем репарации (верхние дыхательные и пищеварительные пути и др.) частота возникновения рака велика. Эти факты — низкая частота канцерогенеза во время репликации и, соответственно, высокая во время репарации — являются косвенным доказательством того, что включения каких-либо записей в геном клетки во время репликации не происходит.

Возникает вопрос, как можно объяснить практически полное отсутствие канцерогенеза в тонкой кишке и в то же время высокую частоту рака в толстой кишке. Ответ следует из изложенного выше — в первом случае используется репродуктивный вариант клеточного обновления, во втором — репарация повреждений ДНК.

Мы предполагали, что кожные покровы тела человека должны обладать высоким КРП, так как они в первую очередь подвергаются воздействию различных факторов внешней среды. При этом они относятся к категории радиорезистентных тканей, что как бы противоречит нашей концепции.

Загадка заключалась в том, что защита кожных покровов от радиации осуществляется с помощью двух механизмов: SOS-репарации и репликации. В связи с «медлительностью» репродуктивного механизма обновления клеток (для совершения митотического деления требуется время, равное суткам) используется вначале срочный репарационный механизм. Все поврежденные СКР кожи даже с множественными поломками ДНК подвергаются «срочной репарации». Включение апоптоза откладывается на несколько часов-дней; в это время нарождаются новые клетки, которые должны в дальнейшем заменить репарированные.

Суть этой операции, как мы полагаем, заключается в том, чтобы в кожном покрове не оставались клетки с мутационными включениями. Это обстоятельство позволяет нам утверждать, что репродуктивный вариант обновления СК (срочная репарация, апоптоз и репликация) практически резко снижает риск мутагенеза и канцерогенеза.

К осознанию необходимости наличия SOS-репараций в кожных покровах мы пришли косвенным путем. Нам был известен

случай 65-летней давности, когда после однократного облучения кожи человека в дозе, эквивалентной 2 Гр, возникла картина влажного эпидермита. Облучение проводилось при температуре кожи, близкой к нулю.

Сегодня эту необычную ответную акцию мы объясняем блокадой механизма репарации множественных повреждений ДНК. Логично было предположить, что в обычных условиях механизм SOS-репарации является одним из важных компонентов клеточного обновления.

Аналогичный вариант клеточного обновления в виде срочной репарации повреждений ДНК с отсроченным апоптозом происходит в ткани печени. Известно, что после экстирпации печени в эксперименте у крыс через 1 нед наступало практически полное ее восстановление. Этот феномен является прямым подтверждением наличия в печени высокого КРП. В силу этих причин частота первичного рака печени незначительна.

Защита слизистой тела матки от повреждений ДНК и их генетических последствий осуществляется на протяжении всего детородного периода у женщин путем менструальных циклов, каждый из которых представляет собой механизм тотального апоптоза клеток. В период жизни женщин до 40—45 лет явлений канцерогенеза слизистой тела матки практически не наблюдается.

Если подсчитать число митотических делений СКР слизистой тела матки за детородный период (20 лет) и согласиться с фактом возникновения одного клеточного деления во время одной менструации, то сумма их будет равна 360, что в 6 раз превышает лимит Хейфлика (50 делений). Это означает, что наше предположение о большой величине КРП реально.

Обращаем внимание на любопытные детали при «планировании» КРП покрова в пограничных отделах эктодермы и мезодермы. Так, участки эпителиального покрова, имеющие эктодермальный генез (верхние дыхательные и пищеварительные пути, протоки молочных желез, мочеполовая система, анальный отдел кишечника), оказались «лишенными» неограниченно большого КРП и в этой связи рано переходят на репарационный вариант клеточного обновления. Все указанные области из-за снижения КРП подвержены мутационным и канцерогенным эффектам. Ограничение «природной» величины КРП, возможно, произошло из-за «погружения» указанных выше анатомических систем в глубь тела человека, что частично снизило величину деструктивного воздействия внешнего фактора (ультрафиолетовое излучение). Однако это оказалось недостаточным для защиты от ионизирующего компонента фоновой радиации.

Наше видение природы канцерогенеза заключается в следующем. На протяжении всей жизни человека происходит «истощение» КРП. В связи с этим трансформируется система обновления клеток — вместо репродуктивного способа возмещения убыли клеток включается механизм репарации радиационных повреждений ДНК. Переход на репарационный вариант защиты, как мы отмечали выше, значительно повышает вероятность возникновения мутаций, в том числе канцерогенной природы.

Подтверждением роли фактора «истощения» КРП, predisposing к развитию рака, могут быть хорошо известные случаи рака кожи кистей рук у рентгенологов, работавших в 30—50-е годы XIX века. Возникновение рака на коже кистей рук, как известно, — явление сверхординарное и в естественных условиях не наблюдается.

Истощающими причинами КРП могут быть объяснены все деструктивные механизмы внешней и внутренней среды, в том числе воспаление, ишемия и др. Известен факт, когда у лиц мужского пола, страдавших задержкой спуска яичка в мошонку на уровне пахового канала (ишемия), значительно чаще возникала семеномома.

Канцерогенез крайне редко встречается у детей, и это также находится в соответствии с интенсивными репродуктивными процессами в детском возрасте. Часто наблюдаемые у детей лейкозы обусловлены вирусной природой онкогенеза, когда инвазия вируса в структуру ДНК происходит посредством транскрипции.

Известные канцерогенные факторы (химические, физические, патологические) не участвуют в механизме опухолевого

мутагенеза; они создают predisposing условия для развития рака и поэтому не являются канцерогенами; их следует отнести к категории коканцерогенов.

Нас заинтересовал вопрос, что произойдет с СКР, если из ее генома во время одной мутации исчезнет запись об апоптозе. Клетка, очевидно, будет не в состоянии совершить суицид — она становится незащищенной от канцерогенеза. Клетка, утратившая апоптоз, может совершить ряд митотических делений, образуя клон клеток без признака апоптоза. Это явление напоминает состояние предрака.

Канцерогенез — это одна из разновидностей мутагенеза. Появление генетической записи в геноме клетки совершается на протяжении ряда лет ее жизни. В генетическую память одной СК вводится информация о включении или исключении морфологических и функциональных признаков. Геном раковой клетки представляет собой комплекс отдельных записей, характеризующих функциональные или анатомические отличия (признаки) ее от нормальных клеток. Мы отрицательно относимся к мнению о наличии единого канцерогена и являемся сторонниками наличия их в виде комплекса.

Мы высказываем идею, относительно которой все возникающие канцерогенные признаки должны быть «известны» в системе организма человека. Так, механизм митотического деления — явление частое, но непрерывность этого деления уникальна; тем не менее оно имеется в системе костного мозга.

В зависимости от очередности возникновения генетических признаков, которая всегда носит случайный характер, в геноме клетки возникают признаки непрерывного и неограниченного числа делений, утрата клеточной дифференцировки, состояние агрессии. Признак феномена агрессии клетки, как мы предполагаем, имеет свое биологическое выражение в виде деструктивного действия на окружающие ее ткани.

Феномены деструктивного действия раковой клетки на окружающие тканевые образования или костные структуры также известны. Они имеются в клетках соединительной ткани — фиброкласты или в костных структурах — остеокласты.

Этот факт позволяет нам заявить о наличии неизвестных ранее канцерогенов фибролизиса и остеоллизиса, которые включаются во время канцерогенеза. Без этих признаков невозможен инфильтративный рост рака или его метастазирование в костные структуры.

В этой связи может возникнуть вопрос: как можно объяснить отсутствие способности метастазирования в кости рака ряда локализаций? Более того, как можно объяснить факт, когда при одной локализации рака молочной железы (аденокарцинома) сохраняется способность метастазирования в кости, а при другой (рак Педжета) не сохраняется. Ответ: железистые клетки молочной железы в первом случае берут начало в мезодерме, где известно о существовании феномена остеоллизиса, а во втором в эктодерме, где неизвестно об этом.

Остеолитический эффект — без этого признака опухолевая клетка не могла бы метастазировать в костную систему; без признаков фибролизиса опухолевая клетка была бы лишена инфильтративного роста или метастазирования в лимфатические узлы или отдаленные органы. *St in situ* мы оцениваем как период отсутствия признака фибролизиса.

Одновременно мы обращаем внимание на тот факт, что эти известные в организме человека признаки в подобных сочетаниях (непрерывное деление и способность вызывать фибролитический эффект) стохастически делают клетку «агрессивной» для окружающих ее тканей.

Трансформация соматической клетки в раковую не означает необратимости возникновения рака. Защитные силы организма — клетки-киллеры и иммунные механизмы — вступают в единоборство с опухолевыми клетками, а они продолжают митотическое деление. Исход может быть различным.

Профилактика канцерогенеза наряду с известными рекомендациями должна быть в первую очередь направлена на сбережение клеточного репродуктивного потенциала и снижение суммарного радиационного воздействия на организм человека.