

УДК 616.006-02

К вопросу о бактериально-вирусных проблемах онкогенеза

М. А. Сеньчукова, к.м.н., А.А. Стадников, д.м.н., профессор

Оренбургская государственная медицинская академия,

460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6.

Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом онкологии,

кафедра гистологии.

Ректор академии, профессор С.А. Павловичев

Адрес для переписки: Сеньчукова Марина Алексеевна, OrGMA2007@yandex.ru

Ключевые слова: онкология, этиология, патогенез, бактериология злокачественные новообразования, канцерогенез, бактерии, плазмиды, транслокация бактерий, вирусогенетическая концепция происхождения рака

Введение

Предложена гипотеза, которая позволяет по-новому посмотреть на роль микроорганизмов в развитии опухолевой трансформации клеток. В основе этой гипотезы лежит краеугольное положение вирусогенетической концепции Л.А. Зильбера, согласно которому злокачественные новообразования возникают в результате интеграции генома эукариотической клетки с экзогенным генетическим материалом. Однако, в отличие от общепризнанной концепции, авторы считают, что источником экзогенного генетического материала, обладающего онкогенными свойствами, могут быть не только вирусы, но и бактериальные клетки. Предложенная гипотеза позволяет объяснить многие феномены, присущие опухолевому процессу и может иметь практическое применение в профилактике и лечении злокачественных опухолей.

Состояние проблемы

В настоящее время общепризнанной и экспериментально доказанной является вирусно-генетическая концепция возникновения злокачественных новообразований Л.А.Зильбера [11]. Основные положения этой концепции следующие:

1. Опухоли вызываются вирусами;

2. Опухолевая трансформация клеток возникает в результате включения (интеграции) вирусной ДНК в геном клеток макроорганизма;

3. Вследствие такой интеграции клетки приобретают новые свойства, а именно, способность к бесконтрольному и неограниченному делению.

Важнейшим научным достижением В.А. Зильбера явилось то, что ему удалось выявить существование особой группы интеграционных или онкогенных вирусов, которые, в отличие от инфекционных вирусов, вызывают не гибель пораженной клетки, а изменение ее свойств на генетическом уровне. Принципиальным отличием инфекционных и онкогенных вирусов является наличие у последних высокой степени сходства строения и состава части генов вирусной ДНК (так называемых вирусных онкогенов) с определенными участками ДНК клеток в которых эти вирусы обитают (так называемых протоонкогенов). Современные методы генетического анализа, молекулярной гибридизации позволили не только обнаружить вирусную ДНК в геноме опухолевых клеток, но и расшифровать ее структуру [36].

В настоящее время изучены основные молекулярные механизмы вирусного канцерогенеза [34]. Ведущая роль в опухолевой трансформации клеток отводится онкогенам. **Онкогены** - это гены, обуславливающие неконтролируемый опухолевый рост клеток и представляющие собой либо интегрированные гены онкогенных вирусов, либо активированные вследствие мутаций или по другим причинам клеточные протоонкогены. **Протоонкогены** - это нормальные клеточные гены, отвечающие за рост, деление и дифференцировку клеток. Соответственно различают вирусные (v-онс) и клеточные (с-онс) онкогены [38]. В настоящее время установлено, что опухоли могут вызываться как ДНК-вирусами, так и РНК-вирусами, причем механизм их действия различен. И в том и другом случае опухолевая трансформация клеток есть результат включения (интеграции) вирусной ДНК (или ДНК-копий в случае РНК-вирусов) в геном клеток хозяина. Однако, в случае ДНК-содержащих онковирусов (вирусы группы Папова, аденовирусы, герпес вирусы и т.д.) в геном клеток включаются вирусоспецифичные онкогены (что,

собственно, и вызывает опухолевую трансформацию клеток). Онкогены РНК-содержащих вирусов не являются вирусоспецифическими генами и ведут свое происхождение от ядерной ДНК клеток-хозяев, а именно: от клеточных протоонкогенов [40]. Считается, что онкогены РНК-вирусов происходят из протоонкогенов, которые на определенном этапе эволюции были захвачены вирусом из генома позвоночных во время инфекционного цикла.

Включение в геном клетки онкогенов опухолеродных вирусов может вызывать:

1. Активацию протоонкогенов за счет их амплификации (увеличение копий) [57];
2. Угнетение апоптоза [43];
3. Синтез вирусных белков, обладающих регулирующими функциями [48];
4. Хромосомные мутации [56];
5. Изменение структуры и уровня активности близлежащих генов клетки-хозяина и т.д.

Следует еще раз подчеркнуть, что вирусно-генетическая концепция подтверждена в большей степени экспериментально, чем клинически. К настоящему времени известно несколько вирусов, которые ответственны за возникновение около 15% всех опухолей человека [60]. К их числу следует отнести вирусы папиллом, которые являются этиологическим фактором опухолей шейки матки и содержат собственные трансформирующие гены, вирус гепатита В, ассоциированный с опухолями печени, и некоторые другие. В тоже время, экспериментальная и клиническая онкология, эпидемиология злокачественных новообразований накопили значительное количество фактов, свидетельствующих о том, что не только вирусы, но и другие микроорганизмы могут иметь определенное значение в этиологии и патогенезе злокачественных новообразований. Так, наибольшая заболеваемость раком отмечается при локализациях максимально подверженных контакту с патогенной и особенно персистирующей бактериальной флорой (легкие, желудок, толстая кишка, кожа

и т.д.). У больных с предопухолевыми и опухолевыми заболеваниями увеличивается число высеваемых с кожи колоний и увеличивается доля сапрофитных и патогенных антибиотикоустойчивых штаммов, особенно над очагом поражения [12, 15]. Что касается *Helicobacter pylori*, то эта бактерия в настоящее время вообще отнесена к канцерогенам 1 класса. Существует прямая корреляция между инфицированностью населения *Helicobacter pylori* и заболеваемостью раком желудка [22].

Многим ученым удалось выделить из злокачественных опухолей, сыворотки крови, костного мозга онкологических больных различные микроорганизмы. Так, В.А. Крестовниковой [17, 18] было установлено, что чаще всего в них встречается мельчайший полиморфный микроорганизм, имеющий кокковидную или коккобациллярную форму и который по совокупности свойств вероятнее всего относится к классу микобактерий. Микроорганизм не рос на обычных питательных средах и имел фильтрующиеся формы. В реакции преципитации показано наличие общего антигена для опухолевых клеток и данного микроорганизма, и отсутствие этого антигена в нормальных тканях. В сыворотке больных людей обнаруживались антитела к этому микроорганизму. Позднее было доказано, что микроорганизм является L-формой бактерий. **L-формы бактерий** – это адаптивные или инволюционные формы бактерий, полностью или частично утратившие способность к синтезу компонентов клеточной стенки, но сохранившие способность к длительному переживанию как в организме, так и на средах. Образуют стрептококки, гонококки, бациллы, микобактерии, коринебактерии, энтеробактерии, бактериоиды и др. Появляются чаще всего в результате влияния неблагоприятных факторов (температуры, осмотического шока, антибиотиков и др.). Полиморфны. L-формам придается большое значение в развитии хронических инфекций, носительстве возбудителей, в длительной персистенции их в организме [35].

Следует отметить, что в настоящее время на примере *Agrobacterium tumefaciens* доказана способность бактерий вызывать опухоли у растений [3,

21]. Эта почвенная бактерия широко распространена в природе. Заражение происходит только при попадании микроорганизма на поврежденные участки растения. Существуют вирулентные и не вирулентные штаммы *A. tumefaciens*. Вирулентные штаммы содержат большую плазмиду, так называемую T_i-плазмиду. **Плазмиды** — внехромосомные генетические структуры бактерий, способные автономно размножаться и существовать в цитоплазме бактериальной клетки. Плазмиды представляют собой молекулы ДНК с молекулярной массой от 1×10^6 до 200×10^6 . Эти молекулы, как правило, замкнуты в кольцо и находятся в клетке в сверхспирализованной форме. Некоторые плазмиды могут с определенной частотой включаться (интегрироваться) в бактериальный геном и размножаться затем вместе с ним как его составная часть. Плазмидные гены дают клетке-хозяину ряд преимуществ, по сравнению с бесплазмидными клетками: возможность расти в присутствии антибиотика, использование более широкого круга субстратов, защита от бактериофагов, устранение конкурентов путем синтеза бактериоцинов и т.д. [4, 27].

Методом молекулярной гибридизации показано, что в ДНК опухолевых клеток растений присутствует фрагмент T_i плазмиды, приблизительно 5% от ее размера [4]. Опухолообразующая плазида агробактерий представляет собой миникольцевые ДНК и является природным генетическим вектором для переноса чужеродной генетической информации (ДНК) в растительные клетки [21]. В настоящее время T_i плазмиды широко используются в генной инженерии растений. Большинство трансгенных растений получены с использованием T_i-плазмид.

Таким образом, причиной возникновения опухолей у растений также является интеграция генома растительной клетки с ДНК T_i-плазмиды *A. tumefaciens*. Важно, что и в этом случае имеет место сходство структур ДНК растительной и бактериальной клеток [21].

Особый интерес представляют работы Б.Г.Затула [8, 9]. Ему, совместно с коллегами, удалось получить бактериальную культуру, способную вызывать

злокачественные новообразования у экспериментальных животных. При культивировании сапрофитного штамма *Bac. Megaterium* на средах, содержащих опухолевые клетки, ими была получена культура, обладающую антигенным сходством с большинством экспериментальных опухолей и опухолей человека. При внутрибрюшинном введении этой культуры, названной *Bac. Megaterium H* у 15–60% животных наблюдалось появление злокачественных опухолей: плазмоцитом, сарком, лимфом, лейкозов и др. При введении исходной культуры и других сапрофитов индукции опухолей не наблюдалось. В дальнейших экспериментах была показана способность *Bac. Megaterium H* потенцировать действие спонтанного вирусного и химического канцерогенеза [9]. Автор предполагал, что в результате культивирования бактерии на опухолевых средах она приобрела новые, генетически закрепленные свойства и способность вызывать трансформацию клеток. Приобретение этих свойств, вероятно, было связано с захватом бактериальной клеткой онкогенного материала, например онкогенной плазмиды, вируса или фага. Из культуры *Bac. Megaterium H* удалось выделить плазмидоподобные частицы, напоминающие Ti-плазмиды *Agrobacterium tumefaciens*. При изучении элюатов электрофореграмм были обнаружены 2 сплетенные между собой плазмиды, большая и маленькая [8].

Говоря о роли бактерий в этиологии злокачественных новообразований, нельзя не остановиться на экспериментальных работах, выполненные на безмикробных животных. **Безмикробные животные** (Germ-Free Life) или **гнотобиоты** - это животные, выращенные в условиях полной стерильности, то есть животные свободные от контаминации известными микробными агентами. Для этих целей наиболее часто используют мышей, морских свинок, хомячков. Опыты на гнотобиотах позволяют выяснить роль микроорганизмов в развитии той или иной патологии [37]. Отмечено, что у безмикробных животных значительно реже, в сравнении с обычными, возникают спонтанные опухоли эпителиального происхождения [42, 46, 51, 52, 53]. Однако, спонтанные злокачественные новообразования неэпителиальной природы у безмикробных

животных наблюдаются не реже, а в отдельных случаях даже чаще, чем у обычных. Особенно это характерно для животных с врожденными дефектами иммунной системы. Так у безмикробных безволосых мышей довольно часто возникают опухоли лимфоретикулярной системы [51], а у безмикробных крыс линии F344 чаще, по сравнению с нестерильными, встречаются лейкозы [53]. Следует отметить, что у гнотобиотов в возникших новообразованиях исследователи нередко обнаруживали онкогенные вирусы [52].

Не менее важным является и тот факт, что попытки индуцировать злокачественные опухоли желудка и толстой кишки у безмикробных животных при использовании самых различных канцерогенов: диметилбензантрацена (ДМБА), метилхолантрена (МХ), метил-нитро-нитрозогуанидина (MNNG) и других, не увенчались успехом [44, 45, 51, 52, 55, 61]. Однако, как у обычных мышей, так и у безмикробных животных введение канцерогена вызывало образование очагов атипической пролиферации, аденом и полипов толстой кишки. Примечательно, что некоторые препараты, обладающие выраженной антибактериальной активностью, например церрулоплазмин и лактоферрин, обладали способностью предотвращать развитие химически индуцированного канцерогенеза [23, 49, 58].

Согласно современным представлениям канцерогенез является многоступенчатым процессом [20]. Выделяют, как минимум, три стадии канцерогенеза: инициацию, промоцию и прогрессию. Не смотря на то, что имеет место различная трактовка происходящих событий, отметим некоторые общие закономерности. Под инициацией понимают процесс непосредственного действия канцерогена на клетки, запускающий их трансформацию. Стадия инициации включает повреждение генетического материала клеток, предрасполагающее к последующему их неопластическому превращению. В соответствии с существующими представлениями, инициированная клетка может длительное время оставаться в состоянии покоя, не проявляя агрессии, до тех пор, пока не подействует другой (другие) фактор, побуждающий клетку к делению, клонообразованию и, тем самым, формированию опухоли [19].

Промоция – это стадия реализации опухолевого фенотипа, обусловленная влиянием различных факторов. На стадии промоции происходят изменения генной экспрессии с активацией протоонкогенов и превращением их в активные онкогены [13]. Промоторы – это физиологически активные вещества не вызывающие трансформации, но способствующие выявлению трансформированных клеток. К ним относятся кротоновое масло, форболовые эфиры, возможно половые гормоны. Большое количество канцерогенов являются полными, то есть обладают и иницирующим и промоцирующим действие [38].

Под прогрессией понимают процесс постепенного приобретения опухоли все более автономного и агрессивного характера роста [20, 38]. Эта стадия необратима, так как для нее характерна растущая нестабильность генома, приводящая к анеуплоидиям и другим хромосомным aberrациям. Считается, что в растущей опухоли под воздействием изменяющихся условий (питание, кровоснабжение, химиотерапия) постоянно идет отбор наиболее жизнеспособных клеток. В результате появляются субклоны опухолевых клеток, обладающих наибольшей резистентностью к действию защитных механизмов и наибольшей агрессивностью. Характерной чертой клеток, образующих паренхиму опухоли является их неоднородность (гетерогенность) в гено- и фенотипическом отношении [26, 38]. Изменения генотипа и фенотипа опухолевых клеток может быть связано с продолжающимся действием канцерогенного фактора.

При изучении вопросов канцерогенеза возникает вопрос о соответствии стадий канцерогенеза морфологическим изменениям в опухоли. Общепринятым является положение о том, что стадией, непосредственно предшествующей развитию рака, является тяжелая дисплазия [16]. Нарастание тяжести дисплазии коррелирует с хромосомными повреждениями, нарастанием анеуплоидии. С увеличением тяжести дисплазии увеличивается и вероятность перехода ее в карциному *in situ*, (которую можно рассматривать как крайнюю степень дисплазии), и, следовательно, в рак.

В морфологическом отношении начальной стадией развития рака является *carcinoma in situ* (синоним: преинвазивная карцинома). Это стадия, при которой опухоль не прорастает через базальную мембрану эпителия, а распространяется лишь по плоскости. Для преинвазивной карциномы характерны следующие особенности [29, 30]:

а) может существовать длительное время без признаков инвазии и метастазирования (до десятков лет).

б) встречается значительно чаще, чем злокачественные опухоли соответствующей локализации. Например, латентный рак желудка по результатам биопсийного материала встречается у 26,5 % мужчин старше 40 лет и 50 % мужчин старше 80 лет.

в) может быть подвержен регрессии.

Критическим моментом в формировании злокачественной опухоли, по всеобщему признанию, является начало инвазивного роста. На этом этапе опухолевые клетки приобретают свойства [29, 30, 31]:

а) вырабатывать литические вещества, что приводит к разрушению базальной мембраны и инвазии опухоли в окружающие ткани;

б) синтезировать ангиогенный фактор, обеспечивающий васкуляризацию опухолевой ткани;

в) самостоятельно передвигаться за счет амёбовидного движения. Опухолевые клетки могут проникать прямо через эндотелий сосудов, что определяет их способность к метастазированию.

Таким образом, в морфологическом отношении тоже можно выделить как минимум три стадии развития злокачественной опухоли: стадия дисплазии, стадия *carcinoma in situ* и стадия инвазивного рака.

Следует подчеркнуть, что в отличие от канцерогенеза вирусного, ключевые механизмы «химического» канцерогенеза изучены недостаточно или вовсе неизвестны [1]. На основании приведенных данных о роли микроорганизмов в развитии злокачественных новообразований и

представлений о канцерогенезе как о многостадийном процессе предлагаем следующую гипотезу развития раковых опухолей у человека:

I. На стадии инициации, в результате воздействия различных экзогенных и эндогенных факторов, происходит образование латентного опухолевого очага, что соответствует морфологическим понятиям *carcinoma in situ*, преинвазивная карцинома.

Значение этой стадии, на наш взгляд, заключается в том, что изменения, происходящие в геноме инициированных клеток, создают возможность для последующей его интеграции с чужеродным генетическим материалом.

II. На стадии промоции происходит интеграция генома клеток латентного опухолевого очага с экзогенным генетическим материалом - «Онкогенным Инфекционным Фактором» (ОИФ), источником которого у человека могут являться не только вирусы, но, что значительно чаще, бактерии, а возможно и другие микроорганизмы.

Только после этого опухолевые клетки приобретают способность к инвазии, метастазированию и автономному росту. Вероятно, в отдельных случаях опухолевая трансформация клеток (то есть включение ОИФ в геном клеток) может происходить, минуя стадию латентного опухолевого очага, то есть *de novo*.

Возможно, ОИФ представляет собой генетический материал, обеспечивающий бактериальной клетке способность к инвазии в окружающие ткани и распространению по лимфатическим и кровеносным сосудам макроорганизма («метастазированию»). Механизм действия бактериальных онкогенов, содержащихся в ОИФ, может быть аналогичен действию вирусных онкогенов. Включение ОИФ в геном клеток может вызывать: активацию протоонкогенов, угнетение апоптоза, синтез белков, обладающих регулирующими функциями и т.д.

Носителями ОИФ могут являться внехромосомные генетические элементы бактериальной клетки: плазмиды, бактериофаги, плазмидоподобные частицы и т.д. **Плазмидоподобные частицы (plasmid like particles) – РНК**

содержащие цитоплазматические частицы, автономно существующие по типу бактериальных плазмид [2]. Еще раз подчеркнем, что согласно современным представлениям плазмиды представляют собой природный генный вектор для переноса чужеродной ДНК, причем не только между клетками бактерий, но и от бактериальных клеток к эукариотическим [4, 21]. Хорошо изучена роль бактериальных плазмид в распространении между различными особями бактериальных клеток факторов антилизосимной активности [7], лекарственной устойчивости [10], антилактоферриновой активности [5] и других.

Предполагаем, что для того чтобы произошла интеграция ОИФ с геномом клетки кроме существования латентного опухолевого очага необходимо и наличие особых свойств у микроорганизмов, обеспечивающих с одной стороны укрытие от клеток иммунной системы, а с другой – тесный контакт бактериальных и инфицированных клеток. Такими свойствами, могут быть антигенная мимикрия (способность бактерий и вирусов экспрессировать на поверхности клеток антигены, сходные с антигенами нормальных тканей человека и животных, что позволяет им маскироваться от иммунной системы хозяина) и образование L-форм бактерий. В частности, одним из важных свойств L-форм бактерий является их способность отменять апоптоз инфицированных клеток, который выполняет важную функцию защиты макроорганизма, где гибель инфицированных клеток предотвращает не только распространение инфекции [6], но, не исключено, и чужеродного генетического материала. Возможно, что для каждого органа и ткани, в соответствии с антигенным сходством, имеется «свой» вид (или виды) микроорганизмов, которые чаще всего вызывают в них трансформацию клеток.

Способствовать интеграции ОИФ с геномом клетки могут химические и физические канцерогенные факторы, вирусная инфекция, стрессы, хроническое воспаление, которые и могут выступать как инициирующие моменты.

Важно заметить, что при действии всех этих факторов наблюдается усиление процессов транслокации патогенных микроорганизмов к

патологическим очагам [24, 54]. Под **транслокацией** понимают прохождение жизнеспособных бактерий из желудочно-кишечного тракта через слизистую оболочку в кровь и экстраинтенстиальные органы [39]. Повышение транслокации наблюдается при любой травме (в том числе и оперативном вмешательстве), лучевой терапии, химиотерапии и др. факторах [50]. При наличии в организме латентных опухолевых очагов и микроорганизмов, содержащих ОИФ, любые процессы, ведущие к транслокации бактерий, будут повышать риск контакта бактериальных и инициированных клеток с возможной интеграцией их генетических материалов и последующей опухолевой трансформацией.

Возможно, что возникновение некоторых злокачественных новообразований после однократной травмы (рак молочной железы, меланома кожи, остеогенная саркома) напрямую связано с транслокацией бактерий к месту травмы, и с тем, что в условиях воспаления создаются благоприятные условия для включения ОИФ в геном клетки.

III. Интеграция ОИФ с геномом «латентных» опухолевых клеток может неоднократно повторяться в процессе заболевания, что определяет характер опухолевой прогрессии.

Последнее заключение может выглядеть весьма странным, однако хорошо известно, что клеточный состав возникшей злокачественной опухоли неоднородный [26]. Помимо прочих факторов, неоднородность состава злокачественных опухолей может быть связана с тем, что не все клетки латентного опухолевого очага на стадии промоции получают ОИФ, или же часть клеток может терять ОИФ при делении или в результате проводимого лечения. Можно предположить, что способность опухоли к неконтролируемому росту, инвазии и метастазированию будут определять только те клетки, которые содержат в геноме интегрированный ОИФ. Опухолевые клетки, которые его не содержат, подобными свойствами обладать не будут. Однако эти «латентные» клетки сохраняют свои полипотентные свойства, и если в последующем произойдет интеграция их генома с бактериальными онкогенами,

то они приобретут способность образовывать метастатические опухоли.

Это положение может объяснить возникновение рецидива заболевания или появление отдаленных метастазов после продолжительной ремиссии. Нередко причиной прогрессирования заболевания является стресс, инфекция и другие факторы, способствующие повышению транслокации патогенной микрофлоры.

С этим же может быть связано быстрое прогрессирование заболевания после пробных операций, а так же при неэффективной лучевой терапии и химиотерапии. Данное явление хорошо известно практикующим онкологам, но достаточно редко обсуждается в научной литературе. Одной из его причин может быть повышение транслокации сапрофитных и патогенных штаммов бактерий, как следствие оперативного вмешательства, Лучевой Терапии или Химиотерапии, а, следовательно, и риска «инфицирования» латентных опухолевых клеток.

IV. Нельзя исключить роль бактерий в приобретении опухолевыми клетками множественной лекарственной устойчивости (МЛУ).

Передача фактора лекарственной устойчивости широко распространена между бактериями и осуществляется с помощью плазмид [10].

Механизм приобретения опухолевыми клетками фактора МЛУ может быть следующим:

1. В результате проводимой ХТ бактериальная флора, ответственная за передачу ОИФ, приобретает фактор МЛУ.
2. При последующей ХТ или в результате других, провоцирующих бактериальную транслокацию факторов, будет происходить передача «латентным» опухолевым клеткам не только ОИФ, но и фактора МЛУ.

Возможно, именно поэтому МЛУ приобретают только опухолевые, а не нормальные клетки, для которых ХТ сохраняет свой разрушающий потенциал.

V. При лейкозах, лимфомах, саркомах и других мезенхимальных новообразованиях более вероятен вирусный механизм опухолевой трансформации. Вирусный механизм опухолевой трансформации

возможен и при некоторых эпителиальных опухолях.

Таким образом, общим для вирусогенетической концепции происхождения злокачественных новообразований Л.А. Зильбера и предложенной гипотезы является положение о том, что злокачественные новообразования возникают в результате интеграции генома эукариотической клетки с экзогенным генетическим материалом, вследствие чего клетки приобретают способность к бесконтрольному и неограниченному делению. Однако, в отличие от общепринятой концепции, мы считаем, что:

1. Источником экзогенного генетического материала, обладающего онкогенными свойствами, могут являться не только вирусы, но и мобильные генетические элементы бактериальных клеток или других микроорганизмов (плазмиды, бактериофаги, плазмидоподобные частицы).
2. При интеграции ОИФ с геномом эукариотических клеток, последние приобретают не только способность к бесконтрольному и неограниченному делению, но также к инвазии и метастазированию.
3. Интегрированный в геном онкогенный материал содержится не во всех опухолевых клетках. Те клетки, которые содержат ОИФ, будут определять способность опухоли к инвазии и метастазированию.
4. Интеграция ОИФ с геномом «латентных» опухолевых клеток может неоднократно повторяться в процессе заболевания, что будет определять характер опухолевой прогрессии.
5. Нельзя исключить роль бактерий в приобретении опухолевыми клетками множественной лекарственной устойчивости.

В заключении следует отметить, что приведенные положения могут иметь не только теоретическое значение, но и прямое практическое значение, открывая новые возможности в лечении и профилактике злокачественных новообразований. В частности:

1. Определение видового и качественного состава микроорганизмов, ответственных за опухолевую трансформацию клеток, позволит проводить профилактику транслокации патогенной микрофлоры,

возможно за счет повышения активности нормофлоры кишечника, Известно, что некоторые представители кишечной микрофлоры способны не только угнетать рост патогенной микрофлоры [14, 33], но обладают и противоопухолевой активностью. Например, бифидумбактерии способны угнетать рост злокачественных новообразований [41, 47], и обладают антимуtagenным действием в отношении некоторых канцерогенов, например гетероциклических аминов [59]. Экспериментальные исследования о влиянии отдельных пробиотиков на химический, а возможно и вирусный канцерогенез могли бы способствовать поиску новых средств профилактики злокачественных новообразований.

2. Поиск новых средств, направленных на освобождение клеток от ОИФ, подавлении их функции или самой возможности их интеграции в геном клеток. В настоящее время открыты новые вещества, способные подавлять репликацию плазмид или экспрессию их генов. Например - клавулановая кислота и ее производные - ингибиторы бетта-лактамазы [27].
3. При оперативном лечении, лучевой терапии и химиотерапии - наиважнейшим моментом профилактики прогрессирования болезни должен стать комплекс мероприятий по элиминации флоры, ответственной за передачу ОИФ и восстановлению собственной микрофлоры.

Конечным результатом этой работы может стать создание комплекса мер, позволяющих получать максимально продолжительные ремиссии у онкологических больных путем устранения основного причинного фактора, ответственного не только за опухолевую трансформацию, но и за опухолевую прогрессию.

Список литературы

1. Г.И. Абелев. Очерки научной жизни. //Химия и жизнь. – 1986. - № 11. - с. 28–34.
2. Арефьев В.А., Лисовенко Л.А. Англо-русский толковый словарь генетических терминов. – М., 1995. - 407с.
3. Байдербек Р. Опухоли растений. – М., 1981. – 303 стр.
4. Брода П. Плазмиды. - М., 1982. – 220 стр.
5. Бухарин О.В., Карташова О.Б., Киргизова С.Б., Валышева И.В. Антилактоферриновая активность микроорганизмов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2005. - № 6. – с. 7 - 10.
6. Бухарин О.В. Проблемы персистенции патогенов в инфектологии // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. - № 4. – с. 4 – 8.
7. Бухарин О.В., Кириллов Д.А., Кириллов В.А. Скрининг плазмид у бактерий род *Bacillus*, обладающих антилизозимной активностью // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. - № 1. – с. 3 - 6.
8. Затула Д.Г. Микроорганизмы, рак и противоопухолевый иммунитет. – Киев, 1985. – 247 стр.
9. Затула Д.Г., Лисовенко Г.С., Сядро Т.А. Влияние *Vac. megaterium* H на индукцию опухолей метилхолантrenom. // Экспериментальная онкология. – 1985. – т. 7, № 1. – с. 36 – 38.
10. Зигантирова Н.А., Токарская Е.А., Народницкий Б.С. и др. Роль молочнокислых бактерий в распространении генов лекарственной устойчивости среди здоровых людей // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. - № 2. – с. 106 - 109.
11. Зильбер Л.А. Вирусогенетическая теория возникновения опухолей. – М., 1968. – 284 стр.
12. Константинович Т.С. Аутофлора глубоких слоев кожи у онкологических больных //Актуальные проблемы онкологии и медицинской радиологии. – 1975. - № 5. – с. 132 – 134.
13. Костюк И.П. Причины возникновения и роста опухолей

<http://www.colorectalcancer.ru/growtumor/index.html>

14. Кочеткова В.А. Канцеролитическая активность кишечной палочки //Мед. радиология. – 1973. - № 7. – с. 76 – 84.
15. Кочеткова В.А., Голубева И.М. Состояние антимикробного иммунитета и аутофлоры кожи у онкологических больных //Актуальные проблемы онкологии и медицинской радиологии. – 1975. - № 5. – с. 135 - 140.
16. Краевский Н.А., Смольяников А.В., Саркисов Д.С. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство для врачей в 2 томах. Т.2. - М, 1993. - 688 с.
17. Крестовникова В.А. Микробиологическое изучение раковых опухолей. – М., 1960. – 188 стр.
18. Крестовникова В.А. Природа ракового антигена и использование его для диагностики рака. – М., 1965. – 107 стр.
19. Куценко С.А. Основы токсикологии. – Фолиант: СПб, 2004. – 720 с.
20. Лихтенштейн А.В., Шапот В.С. Опухолевый рост: ткани, клетки, молекулы. //Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1998. - № 3. – с. 25 – 44.
21. Лутова Л.А. Генетическая инженерия растений: свершения и надежды // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – т. 6, № 10. – с. 10 – 17.
22. Мерабишвили В.М. Рак желудка: эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне // Практическая онкология. – 2001. – т. 7, № 3. – С. 3 – 8.
23. Немцова Е.Р., Сергеева Т.В., Андреева К.Л. и др. Профилактика злокачественных новообразований в эксперименте при помощи средств природного происхождения.//Росс. Онкол. Журнал. – 2002. – т. 3. – с. 30 – 35.
24. Никитенко В.И., Захаров В.В., Бородин А.В. и др. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции //Хирургия. – 2001. - № 2. – с. 63 – 66.
25. Патологическая физиология. Учебник для студентов мед. вузов. (Под ред.

- Н. Н. Зайко, Ю. В. Быць, А. В. Атаман и др.). - К.: "Логос", 1996. – 647 с.
26. Пелевина И.И., Саенко А.С. Радиобиологические предпосылки прогнозирования реакции опухоли на облучение //Мед. Радиология. – 1986. - № 12. – с. 3 – 10.
27. Плазмиды. Методы (под ред. К. Харди). - М., 1990. – 268 с.
28. Пожарисский К.М. Микробы и рак //Архив патологии. – 1979. – в. 4. – С.72 – 79.
29. Предраковые заболевания (под редакцией Р.Л. Картера). – М., 1987. - 429 с.
30. Ранняя онкологическая патология (под редакцией Б.Е. Петерсона, В.И. Чиссова). – М., 1985. – 320 стр.
31. Ровенский Ю. А. Клеточные и молекулярные механизмы опухолевой инвазии. // Биохимия. - 1998. - т. 63, № 9. - с. 1204-1221.
32. Романчук Л.А., Елизбарашвили Д.А., Гинопман Г.А. и др. Изучение влияния новых антимикробных препаратов, применяемых в комплексе с общей гнотобиологической изоляцией, на выживаемость и микрофлору кишечника totally облученных крыс //Микробиология. – 1997. - № 6. – с. 42-49.
33. Смирнов В.В., Резник С.Р., Вьюлицкая В.А. и др. Современные представления о механизмах лечебно – профилактического действия пробиотиков из бактерий рода *Bacillus* //Микробиол. Журнал. – 1993. – т. 55, № 4. – с. 92 – 111.
34. Тарантул В.З., Николаев А.И., Калмырзаев Б.Б. и др. Молекулярные механизмы вирус-индуцированного онкогенеза //Молекулярная биология. – 1999. - № 1. – с. 86 – 93.
35. Тимаков В. Д., Каган Г. Я. L формы бактерий и семейство *Mycoplasmataceae* в патологии. - М., 1973. – 392 с.
36. Шлегель Г.Г. История микробиологии. – М., 2002. – 304 стр.
37. Чахава О. В. Гнотобиология. - М., 1972. – 238 с.
38. Б.А.Фролов., Н.М. Беляева. Молекулярные механизмы опухолевого роста. – Оренбург, 2007. – 127 с.
39. Berg R.D. Bacterial translocation from the intestines. – Jikken Dobutsu. – 1985. –

- 34 (1). – P. 1 – 16.
40. Bishop J.M. Oncogenes and proto-oncogenes. // Hospital practice (Office ed.). – 1983. – 18(8). – P. 67 – 74.
41. Dai J., Wang L., Zhu H. et al. Signal mechanism of inhibition of bifidobacteria on growth of colon cancer // Chin. J. Cancer Res. – 2005. – 17 (2). – p. 145 – 149.
42. Engle S.J., Ormsby I., Pawlowski S., et al. Elimination of colon cancer in germ-free transforming growth factor beta 1-deficient mice. // Cancer Res. – 2002. – 62(22). – P. 6362-6.
43. Herbein G., van Lint C., Lovett J.L., Vordin E. Distinct mechanisms trigger apoptosis in human immunodeficiency virus type 1-infected and in uninfected bystander T lymphocytes. // J. Virol. - 1998. - V. 72. - P. 660-670.
44. Hirayama K., Baranczewski P., Akerlund J.E., et al. Effects of human intestinal flora on mutagenicity of and DNA adduct formation from food and environmental mutagens. // Carcinogenesis. – 2000. - 21(11). – P. 2105-11.
45. Horie H., Kanazawa K., Kobayashi E., et al. Effects of intestinal bacteria on the development of colonic neoplasm II. Changes in the immunological environment. // Eur J Cancer Prev. – 1999. - 8(6). – P. 533-7.
46. Kado S., Uchida K., Funabashi H., et al. Intestinal microflora are necessary for development of spontaneous adenocarcinoma of the large intestine in T-cell receptor beta chain and p53 double-knockout mice. // Cancer Res. – 2001. - 61(6). – P. 2395-8.
47. Kimura T., Taniguchi S., Aoki K. Selective localization on growth of Bifidobacterium bifidum in mouse tumors following intravenous administration // Cancer Res. – 1980. – 40 (6). – p. 2061 – 2068.
48. Krajcsi P., Wold W.S. Viral proteins that regulate cellular signalling. Viral proteins that regulate cellular signalling. // J. Gen. Virol. - 1998. - V. 79. - P. 1323-1335.
49. Masuda C., Wanibushi H., Sekine K., et al. Chemopreventive effect of bovine lactoferrin on N-butyl-N-(4-Hydroxybutyl)-nitrosamine-induced bladder carcinogenesis. // Jpn. J. Cancer Res. – 2000. – V 91(6). – p. 582 – 588.

50. Nakayama M., Itoh K., Takahashi E., Cyclophosphamide-induced bacterial translocation in Escherichia coli C 25-monoassociated specific pathogen-free mice // *Microbiol. Immunol.* – 1997. - 41 (8). - p. 587 – 593.
51. Outzen H.C., Custer R.P., Eaton G.J., et al. Spontaneous and induced tumor incidence in germfree "nude" mice. // *J Reticuloendothel Soc.* – 1975. -17(1). –P. 1-9.
52. Pollard M. Carcinogenesis in germ-free animals. // *Prog Immunobiol Stand.* - 1972. – 5. – P. 226-30.
53. Sacksteder M.R. Occurrence of spontaneous tumors in the germfree F344 rat. // *J Natl Cancer Inst.* – 1976. - 57(6). – P.1371-3.
54. Sakamoto H. Isolation of bacteria from cervical lymph nodes in patients with oral cancer. – *Arch. Oral Biol.* – 1999. – 44 (10). – p. 789 – 793.
55. Schreiber H., Nettesheim P., Lijinsky W., et al. Induction of lung cancer in germfree, specific-pathogen-free, and infected rats by N-nitrosoheptamethyleneimine: enhancement by respiratory infection. // *J Natl Cancer Inst.* – 1972. - 49(4). – P.1107-14.
56. Stacey M., Gallimore P.H., McConville C., Taylor M.R. Rearrangement of the same chromosome regions in different SV40 transformed human skin keratinocyte lines is associated with tumorigenicity. // *Oncogene.* – 1990. - V.5. - P. 727-739.
57. Tabin C.J., Weinberg R.A. Analysis of viral and somatic activations of the c-Ha-ras gene. // *J. Virology.* – 1985. – 53(1). – P. 260-265.
58. Tanaka T., Kawabata K., Kohno H., et al. Chemopreventive effect of bovine lactoferrin on 4-nitroquinoline 1 oxide-induced tongue carcinogenesis in male F 344 rats // *Jpn. J. Cancer Res.* – 2000. – V 91(1). – p. 25-33.
59. Tavan Emmanuelle, Cayuela Chantal, Antoine Jean – Michel et al. Antimutagenic activities of various lactic acid bacteria against food mutagens: Heterocyclic amines // *J. Dairy Res.* – 2002. – 69 (2). – p. 335 – 341.
60. Weiss R. *Viruses and Human Cancer.* - London, 1999. - P. 1-17.
61. Yumoto N., Iwasaki I., Ide G. Influence of Lactobacillus arabinosus on metabolic enzyme activity of methylazoxymethanol (MAM) acetate in gnotobiotic mice. //

Acta Pathol Jpn. – 1986. - 36(4). P. 513-23.