

**А.Е. Черезов**

## **Методологические проблемы общей патологии**

В статье рассматриваются методологические проблемы нарушения тканевого гомеостаза как причины функциональной недостаточности тканей, переходящей в неконтролируемое состояние. Анализируются проблемы перехода количества в качество, понятия меры, единства структуры и функции.

*Ключевые слова:* тканевый гомеостаз; пролиферация (деление клеток); дифференцировка (специализация клеток); эмбрионализация (дедифференцировки); онкогены; мутации; канцерогены; геном; прокариоты (примитивные микроорганизмы).

**О**бщая патология изучает закономерности патологических процессов, лежащие в основе болезней. В ее задачу входит разработка теоретических аспектов этиологии и патогенеза болезней человека. Она представляет собой интегративную науку совершенствования клинического мышления врача. Использование методологии системно-синергетического подхода подразумевает исследование закономерностей регуляции и ее нарушений. Расстройство регуляции жизнедеятельности организма является патогенетическим механизмом возникновения и развития болезней. Повреждение регуляции, сопровождающее болезнь, представляет собой труднейшую и до сих пор не изученную сторону патогенеза [17: с. 5–9].

Для анализа проблемы неконтролируемого роста необходимо обратиться к методологии системного подхода. Ткань и клетка соотносятся друг с другом как система и подсистема. Система, состоящая из подсистем, не может контролироваться тем же механизмом, что и подсистема. Следовательно, тканевый гомеостаз обладает механизмом контроля, отличающимся от клеточного уровня.

Таким образом, контроль пролиферации (деления) клеток в ткани осуществляется двумя различными механизмами. Поэтому теоретически возможны два альтернативных объяснений нарушения контроля. Первый подход связывает трансформацию клетки с накоплением мутаций онкогенов, что предполагает необратимые изменения генома. Альтернативная версия основана на нарушении структуры и функции тканевого гомеостаза в результате прогрессирующей

дифференцировки клеток, что нарушает обратную связь, контролирующую пролиферацию, а также вызывает нарушение межклеточной адгезии [21]. Выявляется логическая связь структуры и функции: разрушение структуры гомеостаза приводит к нарушению функции контроля. Функция и структура представляют собой единое целое. Процесс прогрессирующей эмбрионализации ткани определяет переход количества в новое качество при нарушении меры допустимых воздействий.

Ткань обладает динамической структурой, которая воспроизводится в результате постоянного обновления клеточного состава ткани. Соотношение клеточной массы тканей поддерживается с высокой точностью. Ткани обладают способностью к ограничению восстановительного роста после повреждения. Это указывает на существование регуляторных механизмов, контролирующих численность клеток одной тканевой принадлежности. Исследования кейлонной регуляции позволили обосновать основной постулат теории контроля массы ткани — существование универсального рост-регулирующего механизма с участием тканеспецифических эффекторов — кейлонов. В кейлонном регулировании роста нормальных быстро обновляющихся тканей решающую роль играет их пространственная организация [24: с. 8]. Ткань удерживает постоянство за счет механизма прямой и обратной связи. Кейлоны выделяются дифференцированными клетками и репрессируют деление стволовых клеток. Следовательно, дедифференцировка клеток ткани приведет к разрушению кейлонной отрицательной обратной связи. Репрессирующий эффект кейлонов ослабевает, что активизирует пролиферацию стволовых клеток. Другой аспект состоит в том, что дедифференцировка приводит к разрушению межклеточной адгезии и контактного торможения, развивается автономность, «глухота» к регулирующим сигналам. Нарушение динамики воспроизводства ткани за счет усиления пролиферации хронического типа приводит к нарушению дифференцировки, искажению структуры ткани и неконтролируемому росту стволовых клеток. Превышение порога устойчивости гомеостаза при длительном, хроническом воздействии ведет к прогрессирующей эмбрионализации, что разрушает структуру и функцию ткани.

С позиции методологии синергетики (постнеклассической науки), учения о самоорганизации, потеря устойчивости системы в результате превышения меры стабильности — это переход к точке бифуркации. В результате прогрессирующей эмбрионализации нарушается саморегуляция ткани, что лежит в основе неконтролируемого роста. Точка бифуркации — это начало ветвления путей эволюции открытой системы. Поэтому нелинейную систему можно определить как такую, которая таит в себе бифуркации [14: с. 89]. Таким образом, тканевый гомеостаз устойчив в границе заданной меры, диапазоне компенсаций, на который он запрограммирован.

Анализ свойств раковой клетки выявил сходство ее генома с геномом древних прокариотов, протистов. Обнаружилось, что гены, определяющие злокачественность, являются нормальными генами, присущими как реликтовым формам прокариотов, протистов, так и современным стволовым клеткам.

Это означает, что «злокачественные» свойства раковой клетки сформировались в филогенезе, а не в результате мутаций в онтогенезе.

Реакция ткани на канцерогенное воздействие проявляется в виде двух процессов. Первое направление определяется накоплением мутаций онкогенов в клетке. Другой процесс связан с усилением гибели клеток в результате апоптоза и компенсаторной пролиферацией, восполняющей клеточные потери. Ускоренная хроническая пролиферация вызывает развитие прогрессирующей дедифференцировки клеток. Молодые клетки, заменяющие зрелые, отмирающие в результате апоптоза, не успевают пройти дифференцировку. Омоложение клеток это ответная реакция на компенсаторную пролиферацию.

Накопление мутаций онкогенов в клетке, с одной стороны, и развитие дедифференцировки ткани выступают как два альтернативных пути развития, способных привести к неконтролируемому росту, что предполагает выдвигание двух отличающихся теорий. Теория онкогена связывает трансформацию клетки с необратимым изменением генома, мутациями онкогенов. Другое направление основывается на разрушении тканевого гомеостаза, вызванное дедифференцировкой, искажающей структуру и функцию гомеостаза ткани [21]. Необходимо выяснить, какая из альтернативных теорий подтверждается данными, а какая не проходит верификацию, оказывается ошибочной.

Традиционное представление состоит в том, что поскольку мутации — это необратимые изменения генов, то трансформация носит необратимый характер, передается по наследству дочерним клеткам. Но оказалось, это не соответствует фактам, под воздействием индукторов дифференцировки, раковые клетки созревают, специализируются, при этом исчезают злокачественные свойства. Если бы трансформация была обусловлена необратимыми мутациями, то нормализация и дифференцировка раковых клеток были бы невозможны. Данные, опровергающие укоренившиеся представления теории, американский методолог науки Т. Кун назвал «аномальными фактами», накопление которых разрушает старую парадигму.

Нормализацию опухолевых клеток в результате дифференцировки, как отмечает известный отечественный онколог Г.И. Абелев, современная теория онкогена объяснить не может: «Клетки недифференцированной тератокарциномы помещались в бластоцисту мышиноного эмбриона и развивалась химерная мышь, состоящая из вполне нормальных тканей... Реверсии низкодифференцированных опухолевых клеток к высокодифференцированным формам были показаны для культур гепатоцитов и рака молочной железы... Почему карциномы не утрачивают эту способность, сказать в настоящее время невозможно» [1]. Это данные можно объяснить так. В эмбрионе под воздействием индукторов дифференцировки раковые клетки созревают в результате чего нормализуются. Такой же результат получен при использовании других методов, вызывающих дифференцировку раковых клеток.

Вывод о непричастности мутаций к злокачественной трансформации доказывают факты, полученные известным израильским онкологом Лео Сакс:

«В лейкемических миелоидных клетках, принужденных к дифференцировке, аномалии хромосом сохраняются. Следовательно, с помощью индукции дифференцировки, остановка злокачественного роста достигается «в обход» тех генетических дефектов, которые нарушили нормальный ход событий дифференцировки и размножения [18]. Л. Сакс делает вывод, согласно которому дифференцировка вызывает нормализацию раковых клеток. Но считает, что нормализация идет «в обход» тех изменений, которые вызвали трансформацию клеток. На самом деле факты позволяют сделать иной вывод. Данные не доказывают, что мутации, генетические дефекты являются причиной трансформации, поскольку в силу их необратимости, нормализация не могла бы их «обойти». Дифференцировка раковых клеток, вызывающая нормализацию, идущая «в обход» генетических мутаций, свидетельствует о том, что мутации не являются прямой причиной трансформации.

Представление о том, что переход от нормальной клетки к злокачественной обусловлен мутациями, может быть дополнен симметричным переходом в обратную сторону, от раковой клетки к нормальной в результате дифференцировки. Если переход от нормальной клетки к раковой связан с мутациями, то почему обратный переход, от раковой к нормальной, совершается в процессе дифференцировки? Либо переход в одну и в другую сторону обусловлен мутациями, либо переходы в противоположные стороны связаны с изменением дифференцировки. Первое и второе утверждение обладают разной степенью достоверности. Доказано, что нормализация раковой клетки осуществляется в результате индукции дифференцировки. Характер первого перехода остается под вопросом, предположительно он может совершаться либо за счет мутаций, либо путем дедифференцировки. Следовательно, и в ту и в обратную сторону переходы совершаются в результате изменения дифференцировки.

Если злокачественные свойства у клеток появляются в процессе дедифференцировки, то нормальные стволовые клетки при выделении и пересадке должны обладать злокачественностью. Стволовые клетки потенциально обладают злокачественностью, проявляющейся при разрушении тканевого гомеостаза, либо при выделении из ткани и пересадке. Так, Шпеман трансплантировал недетерминированные клетки-бластулы в полость тела лягушки и наблюдал, как они делятся без дифференцировки и проникают в окружающие ткани [29]. Если ввести мышам под кожу полипотентные стволовые клетки, полученные от нормальных зародышей, то у мышей возникают солидные тератокарциномы [26–27].

Смысл полученных данных в том, что стволовые клетки из нормальных тканей при пересадке в другой организм проявляют инвазивный опухолевый рост. К аналогичному выводу пришли американские ученые Р. Фентон и Д. Лонго: «Опухолевые клетки можно получить без повреждения генов. Клетки первичной эктодермы мышиноного эмбриона бесконтрольно пролиферируют в культуре. При введении таких клеток животным у них развивается опухоль —

тератокарцинома» [20]. Английский генетик Г. Харрис доказывает, что причина рака не в прямом действии онкогенов, не в мутациях клеточного цикла, не в повреждении генов супрессоров. Рак не возникает как прямой ответ на генетические повреждения генома. Харрис приходит к выводу, что истоки опухолевого роста связаны с мутациями, блокирующими ключевые ступени специализации клеток и тканей. Рак — следствие ошибок дифференцировки [28]. Вывод Харриса о том, что рак связан с нарушением дифференцировки имеет важное значение. Но он ошибается, связывая блокировку созревания с необратимыми мутациями. Нарушение дифференцировки при раке носит динамический характер, она может снижаться, либо повышаться.

К такому выводу приходит английский ученый М. Терци. Он опровергает представление о мутациях как причины трансформации клетки и связывает ее с состоянием дифференцировки: «С трансформацией, которая определяется как способность давать опухоли, связаны различные особенности роста. У ревертантов эта особенность... одна за другой утрачиваются... Онкогенность представляет собой своего рода дифференцировку; она не является необратимой... Онкогенность — это... динамическое состояние дифференцировки, которую нельзя связать с конкретными функциональными изменениями» [19]. Анализ Терци, с одной стороны, подтверждает положение Харриса относительно того, что трансформация определяется нарушением дифференцировки, с другой стороны, он утверждает, что трансформация не является необратимой. Последнее означает, что трансформация не обусловлена мутациями онкогенов. Терци делает вывод, что «ревертанты», т. е. раковые клетки, подвергнутые дифференцировке, утрачивают злокачественные свойства.

Эпигенетический подход к трансформации в результате изменения регуляции генов многое не объясняет, поскольку характеризуется вероятностным разбросом нарушения активности разных онкогенов. Остается проблема — как в результате трансформации клетки появляются одни и те же шесть признаков трансформации. Общий паттерн нарушений должен быть связан с активностью одних и тех же онкогенов, определяющих фенотип трансформированных клеток. Смысл этого противоречия состоит в том, что результат трансформации всегда один и тот же — появляются шесть признаков злокачественности. Но если мутации вероятностны, имеет место разброс сочетаний различных мутировавших генов, то как достичь единого конечного результата?

Полученный Терци вывод относительно связи трансформации с дифференцировкой коррелирует с позицией итальянского молекулярного биолога Стефано Пикколо: «Мы пришли к весьма необычной мысли относительно первопричины возникновения рака: возможно, она состоит не в накоплении мутаций, а в изменении архитектуры ткани на микроскопическом уровне» [16].

С опровержением общепринятой точки зрения на роль мутаций при раке выступили американские онкологи Д.С. Кофеи и Д. Виндивиш: «Наличие тканевой специфичности опухолей... ставит под сомнение представление о роли

генетических факторов как единственной причины развития опухоли. Все клетки организма наследуют одинаковый геном, однако в одних органах... опухоли возникают очень часто... Воспаление может способствовать формированию тканевой специфики рака» [13]. Согласно Кофеи и Виндивиш, клетки организма обладают одним набором генов, поэтому теоретически для разных тканей возможность трансформации одинакова. Однако одни из них более предрасположены к заболеванию. Авторы связывают это с воспалением, с процессами дисплазии, эмбрионализации в основе которых лежит хроническая пролиферация и дедифференцировка.

Согласно клиническим данным, опухоли с более низкой дифференцировкой являются более злокачественными. И наоборот, для гормональных опухолей снижение гормонального профиля уменьшает пролиферацию, и опухоль в ряде случаев исчезает. Рассмотренные данные, демонстрирующие, с одной стороны, потенциальную «злокачественность» стволовых клеток, а с другой выявляющие способность раковых клеток нормализоваться в результате дифференцировки коррелируют между собой. Если раковые клетки способны нормализоваться, то их трансформация не связана с мутациями. Это означает, что опухолевые стволовые клетки, образующие клоны раковых клеток, не являются мутантами. С другой стороны, так как стволовые клетки при пересадке проявляют злокачественный рост, то им присущи злокачественные свойства, которые являются для них нормальными. Следовательно, злокачественные свойства раковых клеток есть проявление нормальных свойств стволовых клеток в условиях разрушения тканей. Так, стволовые клетки обладают иммортализацией (бессмертием), активной теломеразой (фермент, обеспечивающий бессмертие), нарушением апоптоза (программируемая смерть клетки), аутокринным митозом (автономностью деления), анаэробным гликолизом, метастазированием при пересадке. Эпителиально-мезенхимальный переход, в результате которого клетки приобретают способность к индивидуальной миграции, характерен и для заживлении ран, и эмбрионального развития, и онкологических заболеваний. Перечисленные свойства обнаруживаются и у стволовых, и у раковых клеток.

Изменение энергетики в раковых клетках называют нарушением «эффекта Пастера». С этим феноменом О. Варбург связал природу рака. Все ткани способны к анаэробному гликолизу, но они не гликолизуют в аэробных условиях. Блокировка гликолиза со стороны дыхания получила название «эффекта Пастера». Решение парадокса состоит в том, что низкодифференцированные клетки, заменяющие зрелые клетки, обладают другим набором ферментов, характерным для одноклеточных анаэробных организмов. Дедифференцированные раковые клетки обладают свойствами древних прокариотов, которые сформировались в бескислородной среде, поэтому они содержат анаэробный набор ферментов. Зрелые клетки многоклеточных организмов содержат два набора, поэтому в присутствии кислорода происходит переключение на дыхание. Как же осуществляется трансформация? Общепринятая точка зрения состоит в следующем.

На первой стадии — инициации, накапливаются необратимые изменения в геноме. На второй стадии — промоции (пролиферации), трансформированный клон формирует опухоль. Однако вторая стадия, вопреки необратимым мутациям, считается обратимой. Двухстадийная схема канцерогенеза «инициация-промоция», с учетом открывшихся фактов, может быть сведена к стадии «промоции».

В свете изменений в двухфазной схеме канцерогенеза обретает актуальность концепция «предрака» известного отечественного онколога Л.М. Шабда: «Малигнизация является не первым (как по мутационной теории двухфазного канцерогенеза), а лишь одним из последних этапов развития опухолевого процесса» [22]. Шабда перенес первую стадию инициации на последнюю. Но вторая фаза уже определена как промоция. Возникает наложение первой фазы на вторую, что свидетельствует о выявившихся противоречиях.

В плане обсуждаемых противоречий представляет интерес точка зрения американского онколога У. Гиббс. Он отмечает, что ученому Мухамед Аль-Хадж удалось выделить группу клеток из раковой опухоли молочной железы, обладающих способностью индуцировать образование новых опухолей. Десятки сотен других клеток из этих же опухолей такого эффекта не дали. Если мутации передаются всем дочерним потомкам, то почему агрессивными оказываются только некоторые из них? Как считает У. Гиббс, гипотеза «онкогены / онкосупрессоры» не выдержала испытания, выявилось множество несоответствий с теорией [7].

Почему же ускоренная пролиферация вызывает эмбрионализацию ткани? В условиях хронического повреждения ткани, стволовые клетки активно делятся, не успевая пройти дифференцировку. Так, созревание базальной клетки ушной раковины мыши до включения в роговой слой занимает 24 суток. У человека клетки мигрируют к поверхности слизистой оболочки кишки в сроки от 4 до 8 дней [9]. Эту особенность защитной реакции ткани кровеносного сосуда отмечает Р. Росс — при повреждении эндотелия она быстро восстанавливается. Если же имеется повторное, продолжительное нарушение эндотелиального покрова, то ответная реакция артериальной стенки приобретает характер развития атеросклеротического поражения. Ключевая роль принадлежит пролиферации гладкомышечных клеток [6]. Злокачественные свойства появляются у клеток в результате прогрессирующей дедифференцировки. Известно, что апоптоз у раковых клеток нарушается. У нормальных недифференцированных клеток он также блокирован. Следовательно, если заставить раковые клетки дифференцироваться, то апоптоз должен нормализоваться. Результаты, полученные Т.О. Волковой, Н.Н. Немовой, показали, что дифференцировка опухолевых клеток нормализует апоптоз [4].

Этот результат подтверждается другими фактами. Исследуя исчезновение белка p-53 в опухолевых клетках, Е.К. Комарова и А.В. Гудков пишут: «Почему зависимость от p-53 гораздо сильнее выражена у дифференцированных клеток по сравнению со стволовыми ...В недифференцированных стволовых

эмбриональных клетках *in vitro* и ранних эмбриональных *in vivo* было обнаружено ингибирование индукции p-53» [12]. Данные говорят о том, что нарушение апоптоза в раковых клетках вызвана дедифференцировкой, поскольку у нормальных эмбриональных клеток апоптоз также блокирован. Появление злокачественности у клеток в процессе дедифференцировки демонстрируют факты исчезновения тканеспецифических белков. Нарушение межклеточной адгезии и нарушение контактного торможения играют существенную роль в развитии инвазивного потенциала опухолевых клеток. Угнетение экспрессии E-кадгерина и связанное с этим разрушение межклеточной адгезии рассматриваются как пусковой механизм инвазии и диссиментации опухолевых клеток [10]. Специализированные ферменты в опухолях отсутствуют либо их активность низка, — утрачивается специфический ферментный профиль. Снижение активности эволюционно молодых (дифференцировочных функций) метаболических путей дает картину редуцированного метаболизма. Это свидетельствует о том, что при трансформации происходят конвергентные ретроэволюционные изменения метаболизма. Изменяясь, клетки возвращаются к унифицированным общим для разных клеток прототипам [3]. При трансформации клетки становятся похожими на «общие прототипы», возвращаются к стволовым клеткам.

Раковые клетки разных тканей в процессе прогрессии конвергируют к единому фенотипу, что предполагает мутации одних и тех же онкогенов. Однако вероятностный характер мутаций, дает каждый раз новое сочетание, что противоречит представлению о мутациях одних и тех же онкогенов. Противоречие между мутационным подходом и подходом, основанном на концепции предрака, отмечают Г.И. Абелев и Т.Л. Эрайзер, они пишут: «Мутации редки и случайны... не имеют закономерного пути, определяющего их природу и физиологическое содержание. Отсюда возникает представление о непредсказуемости природы опухолей и об отсутствии... закономерного предрака. Но патоморфология опухолей четко указывает на существование морфологически отличимого предрака... как совместить это понимание с моноклональностью опухолей?» [2].

Авторам удалось вскрыть одно из основных противоречий теории онкогена. В основе предрака лежит хроническая пролиферация и прогрессирующая дедифференцировка. Развитие этой тенденции ведет к появлению злокачественных свойств и разрушению структуры тканевого гомеостаза. Роль мутаций состоит в другом, накопление мутаций инициирует апоптоз, что стимулирует компенсаторную пролиферацию, вызывающую дедифференцировку. Апоптоз, вызывающий гибель клеток, и компенсаторная пролиферация, определяют механизм (универсальной тканевой защиты), названный «общим знаменателем», который нивелирует различие между канцерогенами, выявляя общую канцерогенность.

Согласно концепции тканевых ингибиторов (W.S. Bullough), гомеостаз ткани поддерживается кейлонами (ингибиторами) в качестве отрицательной



обратной связи и факторами роста, стимулирующими пролиферацию клоногенных клеток [25]. Низкодифференцированные клетки не продуцируют кейлоны, поэтому при эмбрионализации обратная связь между дифференцированными и стволовыми клетками нарушается.

Новый подход к природе канцерогенности определяется в рамках концепции «канцерогенного профиля» [21]. Канцерогенный профиль — это промоторное, либо генотоксическое воздействие, стимулирующее апоптоз и компенсаторную пролиферацию, вызывающую прогрессирующую дедифференцировку, разрушающую тканевый гомеостаз. Канцерогенный эффект определяется не только свойствами канцерогена, но и длительностью воздействия, что отражает динамику регенерации ткани. Возникает вопрос, формируется ли геном раковой клетки в онтогенезе в результате мутаций, либо он сформировался в филогенезе в эпоху одноклеточных прокариотов?

Развитие организма в онтогенезе повторяет в краткой форме филогенез. Это означает, что в генетической программе сохраняются программы предковых форм эволюции вида. Самая ранняя часть генома активизирована у недифференцированных стволовых клеток. У одноклеточных форм древних прокариотов отсутствовала межклеточная адгезия и контактное торможение. Это объясняет, почему в процессе дедифференцировки клеток межклеточная адгезия и контактное торможение нарушаются. Рецепторы на клеточной мембране, которые обеспечивают контролируемость со стороны ткани, у прокариотов отсутствовали. Это также свойственно раковым клеткам, у них наблюдается «глухота» к контролирующим сигналам. Анаэробная энергетика прокариотов возникла в бескислородную эпоху. Такая же анаэробная энергетика характерна для раковых клеток. Одноклеточные формы обладают бессмертием. Апоптоз (программируемая смерть) у древних одноклеточных форм отсутствовал, поскольку они обладали иммортализацией. Поэтому у раковых клеток апоптоз также нарушается.

Злокачественные свойства, обнаруживаемые у опухолевых клеток, оказались нормальными свойствами одноклеточных реликтовых форм. Шесть признаков злокачественности, определяемые активностью онкогенов, связаны в одном функциональном кластере древней программы. Это означает, что генотип раковых клеток невозможно сформировать за счет мутаций в онтогенезе, поскольку реликтовая программа сформировалась на ранних стадиях филогенеза и содержится в каждой клетке современных организмов. Почему же реликтовый геном, определяющий злокачественность, сохранился до нашего времени? Анализируя проблему стабильности в эволюции К.М. Завадский и Э.И. Ключинский пишут: «Все эволюционные новшества капитального значения удерживаются с поразительной стойкостью в течении миллионов поколений» [11]. Эволюционную стабильность, с нашей точки зрения, можно объяснить тем, что после достижения совершенства, эволюционное изменение данной системы заканчивается. Проблему эволюционной стабильности

реликтового генома анализируют также В.Б. Винницкий, М.Д. Мосиенко, Г.В. Глинский: «Структурные гены относятся к наиболее эволюционно консервативным, а продукты их активности определяют основные свойства зародышевых клеток, развившихся в филогенезе и наблюдаемых в онтогенезе» [5]. Это означает, что фундаментальные свойства, сформировавшиеся в филогенезе, проявляются в зародышевых стволовых клетках.

Анализируя переход древних анаэробных клеток к аэробному дыханию, американский ученый Дж.В. Шопф приводит такие данные: «Аэробное дыхание... эукариот... представляет собой процесс, состоящий из трех этапов: гликолиз, за которым следует цикл Кребса... и затем электрон-транспортная система окислительного фосфорилирования. Гликолиз, первый из трех этапов, рано возникший десятистадийный анаэробный метаболический путь, присутствует во всех организмах (это биохимический реликт самой древней биоты Земли, которая населяла до ВКР анаэробный мир задолго до появления кислородного фотосинтеза)» [23]. Согласно Шопфу, гликолиз — это древний тип энергетики, анаэробный путь использования энергии биотой. Энергетика этого типа является реликтом древних одноклеточных, живших в бескислородную эпоху до появления кислородного фотосинтеза. Анализируя энергетику прокариотов, другой американский ученый — Линн Маргелис — обращает внимание на сохранение фундаментальных свойств: «Брожение можно определить как процесс ферментативного превращения органических веществ, в котором акцепторами электронов служат другие органические вещества. Наличие таких превращений в промежуточном обмене едва ли не всех организмов служит аргументом в пользу их древности... ни одно фундаментальное новшество... возникнув в процессе эволюции никогда не исчезает бесследно» [15: с. 85].

Как показала Маргелис, примитивная форма энергетики — брожение, встроено в промежуточный обмен всех организмов, что свидетельствует о ее древности. Выводы Шопфа и Маргелис, как и отечественных ученых, совпали. Обнаружение реликтовой программы древних прокариотов, определяющей злокачественность, в геноме современных клеток изменяет представление о природе трансформации и механизме опухолеобразования. Какова связь между американской теорией онкогена (Д. Стахелин, Г. Вармус и М. Бишоп, Р. Хьюбнер, Дж. Тодаро) и тканевой теорией рака? [21] Тканевая модель рака показывает, что онкогены действительно существуют, но они взаимосвязаны друг с другом в одном кластере реликтовой программы. Однако активизация онкогенов осуществляется не в результате мутаций или эпигенетических нарушений, поскольку это нормальные гены древних прокариотов. В таком понимании тканевая модель развивает теорию онкогена, но при этом кардинально изменяются базовые положения теории. Решающим событием является нарушение тканевого гомеостаза в условиях прогрессирующей эмбрионализации.

*Литература*

1. *Абелев Г.И.* // Биохимия. 2000. Т. 65. Вып. 1. С. 127–138.
2. *Абелев Г.И., Эрайзер Т.Л.* На пути к пониманию природы рака // Биохимия. 2008. Т. 73. Вып. 5. С. 605–618.
3. *Акоев И.Г., Мотлох Н.Н.* Биофизический анализ предпатологических состояний. М.: Наука, 1984. 288 с.
4. *Волкова Т.О., Немова Н.Н.* Молекулярные механизмы апоптоза лейкозной клетки. М.: Наука, 2006. 105 с.
5. *Винницкий В.Р., Мосиенко М.Д., Глинский Г.В.* Биология маркеров рака и беременность. Киев, 1990. С.27–28.
6. *Вихерт А.М., Розинова В.Н.* К вопросу об эндотелиальной выстилке артерий у человека в генезе атеросклеротической бляшки // Стенки сосудов в атеро- и тромбогенезе. М.: Медицина, 1983. С. 5–14.
7. *Гиббс У.* Рак: как распутать клубок? // В мире науки. 2003. № 10. С. 54–66.
8. *Глас Л., Мэки М.* От часов к хаосу: Ритмы жизни. М.: Мир, 1991. С. 190–195.
9. *Ефимова Е.А.* Кожа // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. М.: Медицина, 1987. С. 84–100.
10. *Житняк И.Ю., Глушанкова Н.А.* Особенности морфологии, межклеточных взаимодействий и миграционной активности эпителиоцитов LAR-2 трансформированных онкогеном RAS // Онтогенез. 2011. Т. 42. № 6. С. 453–464.
11. *Завадский К.М., Ключинский Э.И.* Эволюция эволюции. М.: Мир, 1982. 77 с.
12. *Комарова Е.Н., Гудков А.В.* // Биохимия. 2000. Т. 65. Вып. 1. С. 48–56.
13. *Коффеи Д.С., Виндиш Д.* Молекулярно-клеточные основы развития опухолей мочеполовой системы // Онкоурология. М.: БИНОМ, 2011. С. 20–40.
14. *Князева Е.Н., Курдюмов С.П.* Основания синергетики. М.: КомКнига, 2005. 240 с.
15. *Маргелис Л.* Роль симбиоза в эволюции клетки. М.: Мир, 1983. 352 с.
16. *Пикколо С.* Поворот судьбы // В мире науки. 2014. № 12. С. 76–82.
17. Патология: курс лекций / под ред. М.А. Пальцева. Т. 1. М.: Медицина, 2007. С. 5–9.
18. *Сакс Л.* Остановка злокачественного роста путем принудительной дифференцировки клеток // В мире науки. 1986. № 3. С. 14–24.
19. *Терци М.* Генетика и животная клетка. М.: Мир, 1977. С. 170–179.
20. *Фентон Р., Лонго Д.* Клеточная биология злокачественных новообразований. М.: Практика-Мак-Гроу-Хилл, 2005. С. 602–612.
21. *Черезов А.Е.* Тканевая теория канцерогенеза и проблемы общей патологии // Медицинские науки. 2011. № 3. С. 15–20.
22. *Шабад Л.М.* Предрак в экспериментально-морфологическом аспекте. М.: Медицина, 1967. 384 с.
23. *Шопф Дж.В.* Геологические доказательства оксигенного фотосинтеза и биохимические изменения а ответ на «великую кислородную революцию» 2400–2200 млн лет назад // Биохимия. 2014. Т. 79. Вып. 3. С. 223–238.
24. *Элбакидзе Г.М., Элбакидзе А.Г.* Внутритканевое регулирование клеточной массы и тканевый стресс. М.: Мир, 2007. 147 с.
25. *Bullough W.S.* The evolution of differentiation. London: Academic Press, 1987. 150 p.
26. *Doetschman N.C., Eistetter H., Katz M. et al.* // J. Embryol exp. Morphol. 1985. 185–207 p.

27. *Evans N.J., Kaufman M.H.* // *Cancer Surveys*. 1983. Vol. 2. № 1. 185–207 p.
28. *Harris H.* // *BioEssay*. 2005. V. 27. P. 833–838.
29. *Speman H.* // *Arch. Tntw. Mech.* 1942 / Bd. 141. S. 693–769.

### Literatura

1. *Abelev G.I.* // *Bioximiya*. 2000. T. 65. Vy'p. 1. S. 127–138.
2. *Abelev G.I., E'rajzer T.L.* Na puti k ponimaniyu prirody' raka // *Bioximiya*. 2008. T. 73. Vy'p. 5. S. 605–618.
3. *Akoev I.G., Motlox N.N.* Biofizicheskij analiz predpatologicheskix sostoyanij. M.: Nauka, 1984. 288 s.
4. *Volkova T.O., Nemova N.N.* Molekulyarny'e mexanizmy' apoptoza lejkoznoj kletki. M.: Nauka, 2006. 105 s.
5. *Vinniczkiy V.R., Mosienko M.D., Glinskiy G.V.* Biologiya markerov raka i bere-mennost'. Kiev, 1990. S.27–28.
6. *Vixert A.M., Rozinova V.N.* K voprosu ob e'ndotelial'noj vy'stilke arterij u chelove-ka v geneze ateroskleroticheskoy blyashki // *Stenki sudov v atero- i trombogeneze*. M.: Medicina, 1983. S. 5–14.
7. *Gibbs U.* Rak: kak rasputat' klubok? // *V mire nauki*. 2003. № 10. S. 54–66.
8. *Glas L., Me'ki M.* Ot chasov k kaos: Ritmy' zhizni. M.: Mir, 1991. S. 190–195.
9. *Efimova E.A.* Kozha // *Strukturny'e osnovy' adaptacii i kompensacii narushenny'x funkciy*. M.: Medicina, 1987. S. 84–100.
10. *Zhitnyak I.Yu., Glushankova N.A.* Osobennosti morfologii, mezhkletochny'x vzaimo-dejstvij i migracionnoj aktivnosti e'piteliocitov LAR-2 transformirovanny'x onkogenom RAS // *Ontogenez*. 2011. T. 42. № 6. S. 453–464.
11. *Zavadskij K.M., Klyuchinskiy E'.I.* E'volyuciya e'volyucii. M.: Mir, 1982. 77 s.
12. *Komarova E.N., Gudkov A.V.* // *Bioximiya*. 2000. T. 65. Vy'p. 1. S. 48–56.
13. *Koffei D.S., Vindish D.* Molekulyarno-kletochny'e osnovy' razvitiya opuxolej mochepolovoj sistemy' // *Onkourologiya*. M.: BINOM, 2011. S. 20–40.
14. *Knyazeva E.N., Kurdyumov S.P.* Osnovaniya sinergetiki. M.: KomKniga, 2005. 240 s.
15. *Margelis L.* Rol' simbioza v e'volyucii kletki. M.: Mir, 1983. 352 s.
16. *Pikkolo S.* Povорот sud'by' // *V mire nauki*. 2014. № 12. S. 76–82.
17. *Patologiya: kurs lekcij / pod red. M.A. Pal'ceva*. T. 1. M.: Medicina, 2007. S. 5–9.
18. *Saks L.* Ostanovka zlokachestvennogo rosta putem prinuditel'noj differencirovki kletok // *V mire nauki*. 1986. № 3. S. 14–24.
19. *Terci M.* Genetika i zhivotnaya kletka. M.: Mir, 1977. S. 170–179.
20. *Fenton R., Longo D.* Kletochnaya biologiya zlokachestvenny'x novoobrazovanij. M.: Praktika-Mak-Grou-Xill, 2005. S. 602–612.
21. *Cherezov A.E.* Tkanevaya teoriya kancerogeneza i problemy' obshhej patologii // *Medicinskie nauki*. 2011. № 3. S. 15–20.
22. *Shabad L.M.* Predrak v e'ksperimental'no-morfologicheskome aspekte. M.: Medicina, 1967. 384 s.
23. *Shopf Dzh.V.* Geologicheskie dokazatel'stva oksigennogo fotosinteza i bioximicheskie izmeneniya a otvet na «velikuyu kislorodnyuyu revolyuciyu» 2400–2200 mln let nazad // *Bioximiya*. 2014. T. 79. Vy'p. 3. S. 223–238.
24. *E'lbakidze G.M., E'lbakidze A.G.* Vnutritkanevoe regulirovanie kletochnoj massy' i tkanevy'j stress. M.: Mir, 2007. 147 s.

25. *Bullough W.S.* The evolution of differentiation. London: Academic Press, 1987. 150 p.
26. *Doetschman N.C., Eistetter H., Katz M.* et al. // *J. Embryol exp. Morphol.* 1985. 185–207 p.

*A.E. Tcherezov*

### **Methodological Problems of General Pathology**

The article considers the methodological problems of disorder of tissue homeostasis as the cause of functional impairment of tissues, transforming into an uncontrollable state. The problems of transition from quantity to quality, the concepts of measure, unity of structure and function are analyzed.

*Keywords:* tissue homeostasis; proliferation (cell division); differentiation (specialization of cells); embrionalization (dedifferentiation); oncogenes; mutations; cancerogens; genome; prokaryotes (primitive microorganisms).