

Дискусійні статті

УДК 616-006.6-092

С.Ю.Кравчук

ІНВОЛЮТИВНА ТЕОРІЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

Кафедра онкології, променевої діагностики та променевої терапії (зав. – проф. Р.В.Сенютювич)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Запропонована інволютивна теорія канцерогенезу, суть якої полягає в тому, що причина злоякісного переродження клітини пояснюється її генетич-

ною трансформацією в примітивну форму одноклітинного найпростішого організму.

Ключові слова: теорія, канцерогенез.

Канцерогенез (лат. Cancerogenesis; Cancer – рак, гр. Genesis – зародження, розвиток) – складний процес зародження і розвитку раку. Пухлинний процес відноситься до групи поліетіологічних захворювань, тобто немає одного основного чинника, який би сприяв розвитку пухлини. Хвороба виникає при поєднанні множинних умов і чинників, крім того має значення спадкова схильність і природна резистентність. На пізніх стадіях захворювання рак є невиліковною хворобою. Летальність онкохворих до року в Україні у 2007 році становила 36 %.

У 1755 році англійські вчені опублікували дослідження «Про рак шкіри мошонки в сажотрусів». Рак у цій роботі розглядався як професійне захворювання, яким страждали сажотруси у віці 30-35 років. Сажотрусам під час очищення димарів втиралась у шкіру сажа, і через 10-15 років вони захворювали на рак шкіри. Пояснення механізмів розвитку цієї форми раку стало початком нової ери в дослідженні пухлинного процесу. Було з'ясовано два основних чинники, що викликають розвиток раку: 1) постійне подразнення та пошкодження; 2) дія певних речовин, які названі канцерогенами.

У 1853 році найавторитетніший у той час патолог Європи Рудольф Вірхов (1821-1902 рр.) висунув «теорію подразнення», яка пояснювала причину канцерогенезу в повторенні механічних або хімічних травм тканин. Ця модель захворювання відтворена японськими вченими К. Ямагіва та К. Ічикава у 1914 році, коли вони протягом року втирали у вухо кролика кам'яновугільну смолу й отримали спочатку доброякісну (папілому), а потім і злоякісну пухлину (рак шкіри).

У курців сприяють розвитку раку легенів наступні чинники – висока температура, яка створюється під час куріння, хронічні бронхіти, що викликають активну проліферацію епітелію, наявність у тютюні канцерогенів. Загальною визначеною сьогодні вважається те, що тютюнокуріння, алкоголізм, хімічні речовини (канцерогени), дія токсичних продуктів на виробництві, хронічні захворювання, віруси, найпростіші, гриби, погіршення екологічної ситуації, радіація, спадкові чинники сприяють розвитку злоякісних пухлин. Всього у світі описано більше 1000 канцерогенних речовин екзогенної (зовнішньої) і ендогенної (внутрішньої) природи.

Але незабаром, після виникнення, у теорії Вірхова виникли труднощі: подразнення і канцерогенні ефекти не завжди корелювали один з одним. Крім того, просте подразнення не завжди вело до розвитку раку. Наприклад, 3,4-бензпірен і 1,2-бензпірен мають практично однакову подразнювальну дію, проте лише перша сполука є канцерогенною.

Кінець XIX століття – час розквіту мікробіології і зародження вірусології. У багатьох лабораторіях світу шукали «збудника раку», і в 1910-1911 роках докторові П.Раусу вдалося довести вірусну природу деяких пухлин курей. Він отримав з курячої саркоми екстракт, що не містив ніяких клітин. Уведення екстракту здоровим курям призводило до розвитку пухлини в місці введення (за ці досліді П.Раус отримав Нобелівську премію 1966 р.). Згодом відкрито декілька різних груп онкогенних вірусів, а список пухлин, що викликаються ними, виявився досить довгим – приблизно 200 відомих типів людських новоутворень. Зокрема, відкритий вірус Епштейна-Барра, що викликає в людини лімфому, та ретровіруси, що викликають лейкемію [12]. Вірус вбудовується в клітинний геном, вносячи додаткову інформацію до клітини, викликаючи порушення геному і порушення життєдіяльності клітин. Віруси також можуть тривало персистувати в клітинах, перебуваючи в латентному стані, а під дією канцерогенів, фізичних чинників відбувається їх активація.

Проте за допомогою вірусної теорії ми не можемо пояснити, чому в близьких людей виявляються злоякісні пухлини різних морфологічних типів, наприклад, у дружини був рак губи, а в чоловіка – рак шлунка.

Згідно з мутаційною (генетичною) теорією, пухлини є генетичними захворюваннями, патогенетичним субстратом яких є пошкодження генетичного матеріалу клітини (точкові, хромосомні аберації і тому подібне). Пошкодження специфічних ділянок ДНК призводить до порушення механізмів контролю за проліферацією та диференціюванням клітин і врешті-решт – до виникнення пухлини. Канцерогенні речовини та фізичні чинники (наприклад, випромінювання) викликають мутаційний процес – змінюється геном, змінюється структура клітин, іде малігнізація. На підтвердження цієї теорії у 1997 р. Крістоф Лінгаур і

Берт Фогельштейн виявили, що в злоякісній пухлині прямої кишки дуже багато клітин зі зміненою кількістю хромосом.

Мутаційна теорія свідчить, що якщо рак розвинувся, то це вже невиліковно. Ця теорія не пояснює, чому деякі хворі виживають.

У 1946 році радянський мікробіолог Л.А. Зільбер (1894-1966 рр.) сформулював вірусно-генетичну теорію канцерогенезу, що знімала ряд труднощів вірусної теорії (зокрема феномен незаразливості раку). Ця теорія, доповнена пізнішими ідеями, стала базою сучасної концепції канцерогенезу. В основі цієї концепції лежить теорія експресії онкогенів. Онкогени – це гени, які сприяють розвитку пухлинного процесу. Онкогени були відкриті у вірусах – вірусні онкогени, і аналогічні їм відкриті в клітинах – клітинні онкогени. Онкогени – це структурні гени, які кодують білки. У нормі вони неактивні, репресовані, тому їх називають протонкогенами. За певних умов відбувається активація або експресія онкогенів, синтезуються онкобілки, які здійснюють процес перетворення нормальної клітин у злоякісну. Перетворення протоонкогену в онкоген є одним з механізмів виникнення злоякісних клітин.

Проте не знайдено пояснення феномену зникнення пухлинного вірусу з ракової клітини.

У 30-і роки ХХ ст. у дослідженнях німецького біохіміка Отто Варбурга (1883-1970 рр.) показано, що в ракових клітинах у 10-30 разів збільшена інтенсивність бродіння. О.Варбург показав, що пухлинні клітини отримують необхідну ним енергію в результаті гліколізу і споживають менше кисню, ніж нормальні тканини. Тому О.Варбург припустив, що процес переродження клітини в ракову викликається пошкодженням мітохондрій – апарату дихання клітини. Перехід на безкисневий спосіб енергетики, згідно з теорією О.Варбурга, призводить до автономного безконтрольного існування клітини: вона починає поводитися як самостійний організм, який прагне до відтворення. Ідеї О.Варбурга отримали підтвердження в 1953 році, коли інші дослідники змогли перетворити нормальні клітини на ракові за допомогою того, що періодично, впродовж тривалого періоду позбавляли їх кисню.

Надалі було з'ясовано, що в ракових клітинах разом з інтенсивним бродінням здійснюється дихання, тобто ці клітини черпають енергію з двох, зазвичай, взаємовиключних джерел. Це підірвало основи ракової теорії Варбурга.

Теорія ембріональних зачатків пухлинного росту запропонована німецьким патологом Ю.Ф. Конгеймом (Cohnheim, 1839-1884). Згідно з нею, у ранньому ембріональному періоді закладається велика кількість клітин, які розселяються організмом і за несприятливих умов (травма, імуносупресія, тривале механічне подразнення) можуть дати початок пухлинному росту [2]. Ця теорія в різні періоди часу то викликала до себе інтерес, то переживала періоди забуття. Розумінню онкогенезу, як особливої форми ембріогенезу, сприяло відкриття Г.І.Абельовим і Ю.С.Татаринівим альфа-фетопротеїну – білка, характерного для

ранніх стадій вагітності і наявного при низці пухлинних захворювань [1].

Теорія Конгейма добре пояснює розвиток дизонтогенетичних пухлин (тератоми, дермоїдні пухлини). Проте індукція експериментальних пухлин імплантацією ембріональної тканини не дала переконливих результатів.

Паразитарна теорія виникла на початку ХІХ століття. Хронологічним основоположником паразитарної теорії вважається Карлміхель, який розглядав пухлину як тваринний нарост у вигляді губки, що востає у хворий орган. Л.Пфейфер висунув припущення: рак — паразитарне захворювання, що викликається паразитом амебою. Радянський професор М.М.Невядомський у 1930-1950 рр. вважав, що пухлинна клітина є клітиною з найпростіших, що за своїм циклом розвитку близько стоїть до класу Хламідій, а пухлина – це колонія мікропаразитів. Сучасна прихильниця паразитарної теорії з Росії Т.Я.Свишова вважає, що рак є захворювання на трихомонади [10].

Проте ця теорія не пояснює, чому ракова клітина зазвичай частково зберігає будову і функцію (зокрема синтез специфічних білків) тієї тканини, звідки вона походить, навіть після метастазування.

Остання стадія пухлинного росту з помітними проявами, маніфестацією процесу отримала назву малігнізації. Загальні ознаки малігнізації:

1. Клітина здатна до безконтрольного нестримного розмноження, поділу.

2. Спостерігається порушення диференціювання клітини, вона залишається незрілою, молодою.

3. Автономність, незалежність від контролюючих та регулювальних впливів організму. Чим швидше росте пухлина, тим, як правило, менш диференційовані клітини.

4. Здатність до метастазування. Метастази – це клітини, які можуть гематогенним, лімфогенним або іншим шляхом розноситися по всьому організму і утворювати вогнища пухлинного процесу.

6. Злоякісна клітина характеризується морфологічним та біохімічним атипізмом [9]. У пухлинних клітин зменшується площа поверхні зіткнення, зменшується кількість нексусів – контактів, що забезпечують адгезивність клітинних мембран, змінюється склад мембранних глікопротеїнів – коротшають вуглеводні ланцюги. У клітині починають синтезуватися, невлависті зрілим клітинам, ембріональні білки, підвищується кількість фосфотирозинів. Все це призводить до порушення властивостей контактного гальмування, підвищується лабільність мембрани. У нормі клітини, вступаючи в контакт одна з одною, припиняють поділ. У пухлинних клітинах відсутність контактного гальмування призводить до нестримної проліферації.

Атипізм енергетичного обміну проявляється в переважанні гліколізу – стародавнього різновиду метаболізму. У пухлинних клітинах спостерігається негативний ефект Пастера, тобто інтенсивний анаеробний гліколіз під час зміни анаеробних умов на аеробні не знижується, а зберігається

(посилення гліколізу в пухлинних клітинах зумовлює їх високе виживання в умовах гіпоксії). Пухлина активно поглинає поживні речовини. Спостерігається феномен субстратних пасток, який полягає в підвищенні спорідненості ферменту до субстрату (глюкози), у пухлинних клітинах у 1000 разів підвищується активність гексокіназ. Клітини пухлини є також пасткою для білка, що також призводить до кахексії. Переважання гліколізу викликає підвищення концентрації молочної кислоти в клітинах пухлини. Характерний ацидоз, що веде до порушення життєдіяльності самої клітини (зона некрозу розташована зазвичай у центрі пухлини). Таким чином, пухлина спричиняє негативний вплив на організм в цілому, виникає інтоксикація, викликана продуктами метаболізму та розпаду пухлини. Крім того, пухлина позбавляє організм необхідних поживних речовин, енергетичних субстратів, пластичних компонентів.

Сучасні монографії з онкології та канцерогенезу описують тільки генетичний та клітинний механізм перетворення нормальної клітини на злоякісну, а як чинники, що сприяють канцерогенезу, наводяться канцерогени – фізичні, хімічні, біологічні [4, 7]. Вони, як і пануюча зараз вірусогенетична теорія канцерогенезу, не відповідають на питання – чому відбувається перетворення нормальної клітини в ракову, виходячи із загальних біологічних основ функціонування живого організму.

Запропонована інволютивна теорія канцерогенезу є певною мірою синтезом і продовженням теорії Варбурга, генетичної та паразитарної теорій. Її суть полягає в тому, що причина злоякісного переродження клітини полягає в її генетичній трансформації в більш примітивну форму одноклітинного найпростішого організму, якому властива автономність та паразитизм у своїй життєдіяльності. Такий одноклітинний організм, порівняно з багатоклітинним, знаходиться на нижчому шаблі еволюційного розвитку і належить до родини Тварин – Animalia, підродини Найпростіші – Protozoa (процес зворотного розвитку в біології називається інволюцією). Проте кожна така інволютивно трансформована клітина має певні переваги, порівняно з кожною окремою клітиною багатоклітинного організму, що призводить до поступової експансії таких перероджених клітин по всьому організму.

Інволютивні зміни в організмі людини з віком відбуваються на всіх рівнях – молекулярному, клітинному, органному та на рівні всього організму. Прикладом молекулярних інволютивних змін є наявність так званих теломерних лічильників – невеликих послідовностей нуклеотидів на кінцях хромосом, які при кожному діленні коротшають на певну величину (тому клітини багатоклітинного організму можуть ділитися тільки обмежене число разів – близько 50) [13]. На органному рівні з віком відбувається збільшення кількості стромальних елементів, зазвичай зменшення розмірів органа та погіршення його функції. На організменному рівні спостерігається зменшення росту, гостроти зору, сили м'язів, швидкості реакції та ін.

Інволюція на клітинному рівні, особливо в несприятливих умовах, наприклад при погіршенні кровопостачання, може супроводжуватися набуттям клітиною деяких ознак найпростіших одноклітинних організмів, у першу чергу анаеробного типу дихання. В окремих випадках можливе і набуття здатності до необмеженого поділу – тоді виникає рак.

Несприятливі умови для клітин організму у вигляді зниження інтенсивності обміну речовин, зміни іонного балансу організму, зокрема зниження рівня кальцію, зсуву рН середовища в кислий бік та деякі інші посилюються в людей літнього віку. Ці чинники та інволютивні зміни на інших рівнях організму людини сприяють інволюції на клітинному рівні. Таким чином, інволютивна теорія канцерогенезу відповідає на питання, чому захворюваність на рак збільшується з віком.

Звичайно, бувають випадки захворювання окремими різновидами раку і в молодому віці (наприклад, саркомою Юінга, лімфогрануломатозом). Проте це є швидше винятком з правила і не виключає загальної тенденції збільшення онкозахворюваності з віком. А випадки інволюції в ранньому віці можуть бути і на інших рівнях (наприклад, інволюція вилочкової залози починається вже з підліткового віку).

Те, що механізм злоякісного перетворення генетичний і зміни торкаються спадкового апарату клітини, не викликає сумнівів, зважаючи на те, що наступні генерації ракових клітин зберігають усі основні властивості попереднього покоління. Можна припустити, що генетичний механізм переходу клітини до більш примітивного існування збережений у багатоклітинному організмі для можливості виживання кожної окремої клітини під час настання для неї несприятливих умов. Одним з основних серед таких несприятливих чинників є гіпоксія. При цьому клітина тимчасово переходить на анаеробний тип живлення. Для такого переходу до більш менш автономного існування у несприятливих умовах у геномі клітини зберігаються так звані протоонкогени. Після покращання стану навколишнього середовища може відбуватися зворотне перетворення клітини і повернення її до нормального стану. Це відбувається з більшістю таких трансформацій, що не викликають захворювань. Проте, якщо не відбулося зворотного розвитку клітини після покращання зовнішніх умов її існування, це може бути причиною формування доброякісних та злоякісних пухлин. Протоонкогени, за цією теорією, повинні входити до складу геному найпростіших та ембріональних клітин як нормальні гени, що кодують білки, які забезпечують клітині здатність до анаеробного дихання, прискороного поділу, автономної життєдіяльності.

Після інволютивної злоякісної трансформації клітина зазвичай може виконувати свої функції, притаманні їй до перебудови, хоча і в не повному обсязі. Наприклад, клітини меланому продукують пігмент меланін, клітини остеогенної саркоми – кісткову тканину, клітини раку щитоподібної залози – тиреоїдні гормони тощо. Ця функція злоякісних клітин зазвичай патологічно

змінена (кісткова тканина продукується клітинами остеогенної саркоми безладно), але її наявність часто допомагає в діагностиці (виявлення гіперпродукції специфічних гормонів) та лікуванні (вибірковий метод променевої терапії радіоактивним йодом раку щитоподібної залози).

Активізацію протоонкогенів можуть викликати також онкогенні віруси, проте цей механізм не можна вважати основним, тому що в практичній медицині ми не спостерігаємо випадків зараження

одних людей від інших вірусами найрозповсюджених різновидів раку за типом вірусного гепатиту, грипу та ін. Крім того, рак частіше виникає в людей літнього віку, що також не можна пояснити вірусною етіологією цього захворювання.

Взагалі, можна виявити багато подібних ознак у будові та функціонуванні злоякісних клітин та найпростіших. Такі характерні спільні ознаки можна подати у вигляді таблиці (за теорією Свищової Т.Я., 2003 р. [10], перероблено та доповнено).

№ п/п	Злоякісні клітини	Найпростіші
1.	Злоякісні клітини здатні нестримно розмножуватись, ухилятися від захисних сил організму і не підкоряться регуляції організмом	Паразити потребують посиленого розмноження для збереження популяції. Після потрапляння в організм хазяїна вони ухиляються від захисних сил організму і не підкоряються регуляції організмом
2.	Автономне, необмежене зростання кількості пухлинних клітин, у результаті якого виникають пухлини	Колоніальний спосіб існування є особливістю деяких найпростіших. Наприклад, вольвокс формує колонію, як результат незавершеного розмноження. Колонія більш життєстійка, ніж одиничні клітини
3.	Зниження потреби неопластичних клітин у зовнішніх проліферативних сигналах – так звана незалежність від субстрату (anchorage-independence), натомість більшість типів нормальних клітин здатні розмножуватися лише за умови їх прикріплення до певного неклітинного матриксу	Найпростіші здатні розмножуватися без субстрату, у рідких поживних середовищах
4.	Проліферація більшості пухлинних клітин у вигляді асиметричного аміотичного поділу, тоді як для нормальних клітин характерний мітоз	Розмножуються найпростіші статевим та нестатевим способами. Найрозповсюдженіший нестатевий спосіб – це поділ навпіл (амітоз), трапляються також мітоз та множинний поділ (шизогонія) [8]
5.	За будовою пухлинні клітини відрізняються від нормальних, які мають 23 пари хромосом, відносно постійне співвідношення об'єму ядра і цитоплазми. Злоякісні клітини відрізняються за розмірами, за співвідношенням об'єму ядра і цитоплазми, можливе периферійне положення ядра, наявність одного чи більше ядер, відсутність ядра і ядерця, різний набір хромосом навіть у межах однієї пухлини	Поліморфізм найпростіших пояснюється нестатевим розмноженням. Різна кількість хроматину — це результат проліферації і відшнування від материнської декількох дочірніх клітин, в яких опиняється довільна кількість хроматину. Ядро може бути різної форми, часто зміщено периферійно
6.	Здатність пухлинних клітин до метастазування включає в себе здатність відриватися від загальної маси пухлини, здатність рухатися та секретувати протеолітичні ферменти.	Виселення зі складу колоній окремих клітин і започаткування ними нових колоній – це властивість колоніальних найпростіших.
7.	Пухлинні клітини виділяють речовини обміну, що негативно впливають на організм. Для онкохворих характерні анемія, кахексія, загальне порушення обміну речовин, зниження імунітету, порушення з боку нервової системи	Паразитарні найпростіші виділяють отруйні речовини обміну і ферменти (молочну кислоту, перекис водню, гіалуронідазу, каталазу та інші), внаслідок чого розвиваються анемія, кахексія, порушення роботи органів і систем організму
8.	Посилений анаеробний гліколіз пухлинними клітинами навіть за наявності кисню є їх основною відмінністю від нормальних клітин	Анаеробний гліколіз – відгук тієї епохи, близько 1 млрд. років тому, коли в атмосфері Землі не було кисню і одноклітинні організми існували за рахунок гліколізу. Сучасні найпростіші дотепер зберегли цю властивість своїх предків

Київський онколог Л.Ф.Арендаревський сорок років тому вивчав пухлинні клітини за допомогою мікрокінематографічних приладів. Ці дослідження були описані в журналі «Клиническая онкология» № 3 за 1968 рік, а кінематографічні матеріали показані в Онкоцентрі РАМН (Матеріали конференції «Культура тканин в онкології». – М.: Онкоцентр РАМН, 1968. – С. 143-148). Там, зокрема, йшлося: «Мікрозйомка дозволила розкрити деякі механізми невпинного розмноження пухлинних клітин. ... Пухлинна кліти-

на демонструє виключно самостійну поведінку... Вона пересувається в найрізноманітніших напрямках, зливається з іншими клітинами, знову відділяється, продовжуючи самостійний рух». Аналізуючи кадри мікрозйомки, вчений дійшов висновку, що пухлинна клітина нагадує «живий одноклітинний організм».

Також можна навести приклади з променевої діагностики та променевої терапії онкологічних хворих. Метастази в головний мозок людини на зображеннях, отриманих за допомогою комп'юте-

рної та магнітно-резонансної томографій, дуже схожі на ураження головного мозку токсоплазмозом [5]. Лікування метронідазолом – електронноакцепторним з'єднанням, що імітує дію кисню (його спорідненість до електрону) – відомий спосіб посилення ефективності променевої терапії злоякісних пухлин [6]. У той же час метронідазол є основним препаратом для лікування трихомоніазу.

Ще один київський дослідник Затула Д.Г. виявив подібність антигенної структури в злоякісних клітин та мікроорганізмів [3].

Виходячи із запропонованої інволютивної теорії канцерогенезу, збільшення вірогідності метастазування пухлини після її біопсії, нерадикальної операції, нерадикальної хіміо- чи променевої терапії можна пояснити намаганням автономних пухлинних клітин, що мають ознаки найпростіших, знайти собі безпечніше місце в організмі людини – у кістках, легенях, печінці, головному мозку. А те, що після курсу променевої терапії радіологи часто відслідковують явище радіорезистентності і збільшення проліферативної активності пухлин, можна пояснити появою після опромінення нових генерацій пухлинних клітин і водночас найпростіших організмів, які набули більшої стійкості до іонізуючого випромінювання і посилити свою проліферативну активність [11].

На сьогоднішній день накопичилося достатньо багато відомостей про схожість основних властивостей злоякісних клітин та найпростіших одноклітинних організмів, щоби можна було запропоновану інволютивну теорію канцерогенезу вважати достатньо переконливою.

Таким чином, на думку автора, проблему виникнення раку, його розвитку та клінічні прояви цього захворювання найкраще пояснює запропонована інволюційна теорія канцерогенезу. Новий підхід до розуміння глибинних причин злоякісної трансформації клітин людини може створити нові напрями в розробці способів лікування онкологічних захворювань.

ИНВОЛЮТИВНАЯ ТЕОРИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

С.Ю.Кравчук

Резюме. Предложена инволютивная теория канцерогенеза, суть которой заключается в том, что причина злокачественного перерождения клетки объясняется ее генетической трансформацией в примитивную форму одноклеточного простейшего организма.

Ключевые слова: теория, канцерогенез.

INVOLUTION THEORY OF CANCEROGENESIS

S.Y.Kravchuk

Abstract. The author suggests an involution theory of cancerogenesis, the essence of which consists in the fact that the reason of malignant regeneration of a cell is explained by its genetic transformation into a primitive form of a one-cell protozoa organism.

Key words: theory, cancerogenesis.

Література

1. Абелев Г.И. 25 лет изучения α -фетопротеина / Г.И.Абелев // Онтогенез. – 1989. – Т. 20, № 6. – С. 60-67.
2. Винницкий В.Б. Онкогерминативная гипотеза опухолевого роста / В.Б.Винницкий // Эксперим. онкол. – 1989. – Т. II, № 6. – С. 59-66.
3. Затула Д.Г. Сходство антигенов у микроорганизмов и клеток злокачественных опухолей / Д.Г.Затула. – К.: Наук. думка, 1982. – 247 с.
4. Канцерогенез / Под ред. Д.Г.Заридзе. – М.: Медицина, 2004. – 576 с.
5. Кравчук С.Ю. Основы променевої діагностики / С.Ю.Кравчук, А.П.Лазар. – Чернівці, 2006. – С. 248-250.
6. Основы променевої терапії / С.Ю.Кравчук, А.П.Лазар, Д.С.Мечов [та ін.]. – Чернівці: Місто, 2007. – С. 31.
7. Онкологія / За ред. Б.Т.Білінського. – К.: Здоров'я, 2004. – 528 с.
8. Пішак В.П. Клінічна паразитологія / В.П.Пішак, Т.М.Бойчук, Ю.І.Бажора. – Чернівці: Медакадемія, 2003. – 344 с.
9. Руководство по патоморфологической диагностике опухолей человека / Под ред. Н.А.Краевского, А.В.Смоляникова, Д.С.Саркисова. – М.: Медицина, 1993. – Т. 1. – 560 с.
10. Свищева Т.Я. Вы можете победить рак / Т.Я.Свищева. – СПб.: Диля, 2003. – 448 с.
11. Тырсина Е.Г. Резкое повышение пролиферативной активности у потомков опухолевых клеток, выживших после облучения большими дозами / Е.Г.Тырсына // Доклады Российской Академии Наук. – 1996. – Т. 347, № 5. – С. 699-703.
12. Bazarbachi A. Role of retroviruses in human cancerogenesis / A.Bazarbachi, M.Canivet, J.Peries // Bull Cancer (Paris). – 1995. – V. 82, № 2. – P. 85-92.
13. Shay J.W. When do telomeres matter? / J.W.Shay, D.E.Wright // Science. – 2001. – V. 291. – P. 839-840.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.С.Давиденко

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol.12, №2.–P.134-138

Надійшла до редакції 17.03.2008 року