

РАЗВИТИЕ И СТАНОВЛЕНИЯ НАУКИ ОБ ОПУХОЛЯХ: КЛЮЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ

Т. В. КОСТЕЦКАЯ¹⁾, А. Н. БАТЯН¹⁾, В. О. ЛЕМЕШЕВСКИЙ¹⁾

¹⁾Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова, Белорусский государственный университет,
ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь

Онкологическая заболеваемость является важнейшим экологическим индикатором, который характеризует специфическое (канцерогенное) воздействие на население факторов внешней среды. Показано, что основными этиологическими факторами злокачественных новообразований являются: антропогенное загрязнение окружающей среды, ионизирующее и ультрафиолетовое излучения, факторы производственных процессов, некоторые вирусы, особенности нездорового образа жизни – табакокурение, неправильное питание, сильные стрессы и др. По данным Международного агентства по изучению рака, возникновение 85 % опухолей у человека можно связать с действием окружающих факторов среды. Установлено, что 100 лет назад раком заболел 1 из 30 чел., сегодня – 1 из 5. Ежегодно в мире регистрируется 9 млн новых случаев злокачественных новообразований и более 6 млн смертей от них. В Международном противораковом союзе (International Union Against Cancer, UICC) подсчитали, что в 2050 г. в мире будет зарегистрировано 27 млн новых случаев рака, умрут от этой болезни 17,5 млн мужчин и женщин. Обсуждаются ключевые вехи развития мировой онкологии. Приводятся ключевые направления работ ведущих зарубежных и отечественных онкологов (Р. Вирхова, Н. Н. Петрова, А. Ганау, М. А. Новинского, Н. Н. Блохина, Л. М. Шабада и др.). Следует отметить, что сдвиги в определении причин малигнизации стали возможными после расшифровки человеческого генома, а также генетического кода ряда форм опухолей – рака молочной железы, острого миелобластного лейкоза, опухолей мозга и других новообразований. Уделено внимание основным подходам современного лечения раковых заболеваний. Отмечено, что достижения молекулярной биологии позволили в XXI в. перейти от эмпирического выбора метода для лечения больных с одной и той же опухолью к персонализации лечения на основе изучения генотипа новообразования у индивидуальных больных.

Ключевые слова: заболеваемость населения; онкозаболеваемость; окружающая среда; факторы среды; злокачественные новообразования.

Образец цитирования:

Костецкая ТВ, Батян АН, Лемешевский ВО. Развитие и становления науки об опухолях: ключевые аспекты. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология.* 2020;4:59–69.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-59-69>

For citation:

Kasteckaya TV, Batyan AN, Lemiasheuski VO. The development and formation of tumor science: key aspects. *Journal of the Belarusian State University. Ecology.* 2020;4:59–69. Russian.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-59-69>

Авторы:

Татьяна Владимировна Костецкая – кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры экологической медицины и радиобиологии.

Анатолий Николаевич Батян – доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой экологической медицины и радиобиологии.

Виктор Олегович Лемешевский – кандидат сельскохозяйственных наук, доцент; заместитель декана факультета экологической медицины.

Authors:

Tatyana V. Kasteckaya, PhD (medicine), docent; associate professor at the department of environmental medicine and radiobiology.

t.kostetskayachem@rambler.ru

Anatoly N. Batyan, doctor of science (medicine), professor; head at the department of environmental medicine and radiobiology.

ant_b@tut.by

Viktar O. Lemiasheuski, PhD (agriculture), docent; deputy dean at the faculty of environmental medicine.

lemeshonak@yahoo.com

THE DEVELOPMENT AND FORMATION OF TUMOR SCIENCE: KEY ASPECTS

T. V. KASTECKAYA^a, A. N. BATYAN^a, V. O. LEMIASHEUSKI^a

*^aInternational Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University,
23 Daihabrodskaja Street, Minsk 220070, Belarus*

Corresponding author: V. O. Lemiasheuski (lemeshonak@yahoo.com)

Cancer incidence is the most important environmental indicator that characterizes the specific (carcinogenic) impact of environmental factors on the population. It was shown that the main etiological factors of malignant neoplasms are: anthropogenic pollution of the environment, ionizing and ultraviolet radiation, factors of production processes, some viruses, features of an unhealthy lifestyle – tobacco smoking, unhealthy diet, severe stress, etc. According to the International Agency for Research on Cancer, 85 % of tumors in humans can be attributed to environmental factors. It has been established that 100 years ago 1 in 30 people fell ill with cancer, today – 1 in 5. Every year, 9 million new cases of malignant neoplasms and more than 6 million deaths from them are registered in the world. The International Union Against Cancer (UICC) estimates that in 2050 there will be 27 million new cases of cancer in the world, and 17.5 million men and women will die from this disease. Key milestones in the development of world oncology are discussed. The key directions of work of leading foreign and domestic oncologists (R. Virkhova, N. N. Petrov, A. Ganau, M. A. Novinsky, N. N. Blokhin, L. M. Shabad, etc.) are given. It should be noted that shifts in determining the causes of malignancy became possible after the decoding of the human genome, as well as the genetic code of a number of forms of tumors – breast cancer, acute myeloid leukemia, brain tumors and other neoplasms. Attention is paid to the main approaches to modern cancer treatment. It is noted that the achievements of molecular biology allowed in the XXI century. to move from the empirical choice of a method for the treatment of patients with the same tumor to the personalization of treatment based on the study of the genotype of the neoplasm in individual patients.

Keywords: morbidity of the population; oncological morbidity; Environment; environmental factors; malignant neoplasms.

Введение

В 1867 г. Рудольф Вирхов в книге «Учение об опухолях» отмечал: «Нет на земле человека, который мог бы сказать, что такое рак». Рассматривая проблему здоровья населения и окружающей среды, необходимо отметить, что одной из наиболее острых задач человечества на сегодняшний день стала заболеваемость злокачественными новообразованиями, которая становится и одной из значимых причин высокой смертности населения. По подсчетам Всемирного фонда исследований рака, в 2012 г. число заболевших составило 14,1 млн чел., умерло от онкологических заболеваний 8,2 млн. По прогнозам фонда исследований, к 2035 г. число заболевших вырастет до 24 млн чел. Неуклонное возрастание частоты онкологических заболеваний в мировом масштабе сделало онкологию объектом общественного внимания, определило выделение онкологии в самостоятельный раздел клинической медицины, обеспечило её дальнейшее развитие в качестве комплексной дисциплины, использующей научные достижения и ценный опыт других разделов медицинской науки [1].

В настоящее время исследуются вопросы происхождения и развития злокачественных опухолей, изучается структура заболеваемости злокачественными новообразованиями, решаются проблемы ранней диагностики, лечения и профилактики в онкологии. Важные прогрессивные достижения в данной отрасли медицины являются результатом упорного труда многих преданных своему делу исследователей и специалистов, особенно это касается фундаментальных научных работ XX в.

Современная наука располагает фактами об опухолевых заболеваниях у наших далеких предков. Однако за немногими примечательными исключениями в истории медицины нет ни одной книги о раке, ни специально посвященного ему божества. В результате археологических раскопок опухоли были обнаружены в окаменелых останках динозавров и в позвоночнике мозазавра (крупного ящера), относящихся к меловому периоду эволюции. Упоминания о злокачественных опухолях встречаются в первых письменных документах Индии, Египта, Китая и в древних летописях России. В египетских папирусах, датированных приблизительно 1500 г. до н. э., обнаружено описание особых язв кожи, которые не поддавались излечению. Описание отдельных видов опухолей и попыток их лечения можно найти в трактатах классиков древней медицины – Гиппократ и Авиценны. Принято считать, что Гиппократу принадлежит возникновение терминов «рак» и «саркома», связанных с наблюдениями естественного распространения опухоли в окружающие ткани. Греческое слово каркинос и в санскрите каркара родственны латинскому слову *cancer* – рак. Примерно в 460–375 гг. до н. э. врачи делили опухоли на две группы: 1) *carcinomas* – смешанная группа

заболеваний, включающая многие хронические изъязвления, доброкачественные опухоли, геморрой и 2) *carcinoma* – прогрессирующая опухоль, приводящая к смерти. На протяжении веков сложилось мнение, что термин «рак» используется в широком смысле для обозначения всех типов многочисленных злокачественных новообразований.

Основные этиологические факторы злокачественных новообразований

История онкологии как естественной науки отличается стремлением постигнуть причину развития этого заболевания. Свыше тысячи лет в клинической медицине господствовали идеи Галена о том, что причина возникновения рака заключается в накоплении в тканях организма «черной желчи» или «меланхолии», но в 150 г. н. э. Гален объединил доброкачественные и злокачественные опухоли в единую группу «противоестественных разрастаний». В трактате Авиценны по лечению новообразований рекомендуется удалять опухоли, значительно отступив от границ с непораженными тканями, и прижигать дно раны раскаленным железом. В летописях древней Руси найдены описания опухолей и попыток их лечения, а в лечебниках XVIII в. уже присутствуют термины «рак» и «*sancer*» наряду с советами по их лечению [2].

Период XVIII – начала XIX в. характеризуется расширением попыток хирургического лечения злокачественных опухолей. Развитие прозекторского дела в эпоху Петра I способствовало официальному разрешению анатомировать труп и выяснять причину смерти. Стало возможным установить и описать поражение внутренних органов злокачественными опухолями наряду с наружными их локализациями.

Стремительное развитие медицинской науки началось после изобретения микроскопа и возникновения патологической анатомии. Усовершенствование микроскопа и изобретение микротомы способствовали морфологическому изучению злокачественных опухолей. Важным узловым моментом в становлении новых представлений об опухолях явилась клеточная теория, сформулированная Шванном в 1839 г. Ее влияние на науку приравнивается к значению эволюционной теории Дарвина. Выдающийся немецкий морфолог Рудольф Вирхов становится родоначальником клеточного направления в патологии. Концепция «*omnis cellula e cellula*», провозглашенная Лейдигом и поддержанная Вирховым, прекратила существование «теории зарождения клетки из бесформенной жидкости». К середине XIX в. уже были описаны основные признаки таких злокачественных опухолей, как автономность роста, склонность к метастазированию, инфильтрирующий рост. Рак стали считать болезнью клеток [3]. Становление онкологии как науки об опухолях началось в 70-е г. XIX в. с момента возникновения экспериментальной онкологии и метода перевивки опухолей на экспериментальные животные. Родоначальником школы экспериментальной онкологии в России считается профессор М. М. Руднев, возглавлявший кафедру патологической анатомии в Военно-медицинской академии. Ему принадлежат подробные морфологические описания опухолей, описания признаков злокачественности. Он первый высказал мнение, что рак – это опухоль эпителиального происхождения, в то время как зарубежные морфологи во главе с Рудольфом Вирховым считали возможным развитие рака из соединительной ткани. Многочисленные ученики М. М. Руднева занимались вопросами перевивки опухолей на животных. Многие известные хирурги того времени, среди которых Т. Бильрот, Б. Дюпюитрен, Б. Лангенбек и другие, безуспешно пытались перевести опухоль от животного к животному. Даже Рудольф Вирхов после многочисленных попыток перевести опухоль отказался от этой идеи, сочтя ее невыполнимой. Впервые в мире возможность перевивки опухоли экспериментальным животным показал сотрудник лаборатории М. М. Руднева исследователь М. А. Новинский (1841–1914 гг.). Он является создателем метода перевиваемых опухолей, который до сих пор широко используется в современной экспериментальной онкологии. Блестящие результаты научного поиска М. А. Новинского были подтверждены в 1889 г. зарубежными исследователями: В. Вером в опытах на собаках и А. Ганау – на крысах. А. Ганау инокулировал метастазы первичной опухоли кожи крысы в оболочки яичка двум другим крысам, у которых через несколько недель обнаружили множественные опухоли в брюшной полости, морфологически идентичные перевитой опухоли. Изучение перевиваемых опухолей доказало, что однажды приобретенные клетками злокачественные свойства навсегда остаются у клеточного потомства. Через много лет эти опыты были успешно повторены другими экспериментаторами, которым удалось получить штаммы перевиваемых опухолей, востребованных в экспериментальной онкологии и в настоящее время. Развитие генетических исследований природы злокачественных опухолей стало возможным после создания чистых, или инбредных, линий мышей. Экспериментальная онкология обязана созданием этой модели (1914–1922 гг.) для лабораторных исследований *in vivo* сотруднице Чикагского университета Мод Слай, работавшей всю жизнь над проблемой наследственности рака у мышей. Инбредные мыши удалось получить в результате инбридинга (скрещивания)

последовательных поколений животных с целью приобретения полной идентичности генотипа. Изучение роли наследственности рака у человека затруднено в связи с гетерозиготностью населения планеты. Поэтому для научных изысканий в той области чрезвычайное значение имеет наличие инбредных линий экспериментальных животных. Грандиозное значение для прогрессивного научного развития онкологии имела разработка метода выращивания опухолевых клеток в культуре тканей. Метод культуры тканей дает непревзойденные возможности для микроскопического изучения опухолевых клеток и условия экспериментальной работы *in vitro*. Разработчиками метода культуры тканей называют Карреля и Эрроуса (1910 г.). Для получения монослоя культуры клеток ткани Каррель использовал специальные небольшие плоские флаконы из тонкого стекла, которые были названы впоследствии его именем – флаконы Карреля. В 1912 г. А. Каррель стал лауреатом Нобелевской премии за создание метода культуры тканей.

Открытие феномена искусственной радиоактивности Ирен и Фредериком Жолио-Кюри было использовано для экспериментального получения злокачественных опухолей у лабораторных животных. В 1901 г., через 6 лет после открытия Рентгена, в литературе сообщили о случае возникновения опухоли кожи у сотрудника, занимавшегося изготовлением рентгеновских трубок без применения защитных приспособлений. А в 1910 г. исследователь Clunet впервые получил экспериментальную опухоль в виде кожных язв у крыс, подвергнув животных рентгеновскому облучению. Повторное воздействие рентгеновских лучей на участки изъязвлений привело к развитию саркомы через 9 мес. от начала эксперимента у одного животного и через 2 года – у другого.

Вторая саркома использовалась в качестве перевиваемой опухоли на нескольких генерациях крыс. На ранних этапах развития экспериментальной онкологии рентгеновское излучение используется как деструктивный фактор, поскольку еще не сложилось представление о дозозависимом эффекте и отсутствовали знания о биологическом действии излучения. Толчком к развитию радиобиологии послужило установление связи между радиочувствительностью клеток и скоростью их репродукции, сделанное в 1903 г. в Лейпциге биологом George Perthes. Это наблюдение позволило J. A. Bergonie (1857–1925 гг.) и L. Tribondeau (1872–1914 гг.) сформулировать в 1906 г. основной закон радиобиологии, гласящий, что рентгеновское излучение действует на клетки с тем большей интенсивностью, чем выше их воспроизводящая активность; чем чаще клетка делится в своей жизни; и чем менее определена ее функция и морфология. Другими словами, чем выше митотический индекс и чем ниже степень дифференцировки клеток, тем выше их чувствительность к рентгеновскому излучению. В свою очередь, основные постулаты радиобиологии стали теоретической базой современной лучевой терапии злокачественных опухолей.

В 1775 г. впервые в медицине английский хирург Персиваль Потт описал яркий клинический пример профессионального рака – рак кожи мошонки у трубочистов, свидетельствующий о роли сажи в возникновении опухолей. Можно утверждать, что это наблюдение способствовало зарождению понятия «химический канцерогенез». В 1918 г., более чем через 140 лет после сообщения Персиваля Потта о возникновении профессионального рака мошонки у трубочистов, когда стало известно, что канцерогенным фактором является каменноугольный деготь, японские исследователи Ямагива и Ишикава впервые экспериментально получили опухоль уха кролика посредством повторного смазывания кожи дегтем.

Первые исследовательские работы по индукции опухолей каменноугольной смолой и химическими канцерогенами были осуществлены в России основоположником отечественной онкологии Н. Н. Петровым (1876–1964 гг.) с сотрудниками. В 1910 г. ученый написал первое отечественное руководство по онкологии – «Общее учение об опухолях». В своих трудах Н. Н. Петров дает следующее определение раковой опухоли: «Злокачественная опухоль – это автономное, автодинамичное разрастание тканей, несущее в своих клетках стимул для разрушительного, или агрессивного, беспредельного роста».

Профессор Н. Н. Петров был первым директором НИИ онкологии в Ленинграде. Уже много лет после смерти сохраняют его кабинет в прежнем состоянии как дань глубокого уважения к памяти ученого. В настоящее время НИИ онкологии носит имя выдающегося отечественного онколога. Н. Н. Петров организовал и возглавил первую кафедру онкологии в Ленинградском государственном институте усовершенствования врачей. Он написал много книг по онкологии, среди которых особое место занимает руководство для онкологов «Злокачественные опухоли». За цикл работ по онкологии ученый в 1942 г. была присуждена Сталинская премия. В 1952 г. в Москве в системе Академии медицинских наук СССР был создан Институт экспериментальной и клинической онкологии, на базе которого в 1975 г. был открыт Онкологический научный центр, который возглавил профессор Н. Н. Блохин, блестящий хирург, талантливый организатор и легендарный врач-онколог.

В 1972 г., после подписания соглашения между СССР и США по международному сотрудничеству в области здравоохранения академик Н. Н. Блохин и профессор Зуброд подписали аналогичное соглашение

в области онкологии. Международное сотрудничество позволило уточнить и унифицировать методики клинических испытаний, сравнить системы и методы скрининга, отбора, экспериментального и клинического изучения новых противоопухолевых препаратов. Оно завершилось изданием двух совместных советско-американских монографий, опубликованных в 1977 и 1980 гг. В настоящее время – это Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина (РОНЦ РАМН), который является ведущим онкологическим учреждением на всей территории постсоветского пространства. В состав РОНЦ РАМН входят четыре института: НИИ клинической онкологии, НИИ детской онкологии и гематологии, НИИ канцерогенеза и НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН является членом Международного противоракового союза и членом Ассоциации европейских онкологических институтов в Женеве. В 1991 г. в РОНЦ им. Н. Н. Блохина был открыт офис Европейской Школы по Онкологии – известной международной организации, осуществляющей программу медицинского образования по онкологии.

Первые химически чистые углеводороды были получены из некоторых фракций дегтя в 1930 г. Исследования, проведенные в 1937–1938 гг. выдающимся ученым советского периода Л. М. Шабадом свидетельствуют, что бензолные экстракты печени онкологических больных при введении мышам вызывают развитие сарком. Л. М. Шабад с сотрудниками разработали ряд важных положений химического канцерогенеза, изучили предрак в экспериментально-морфологическом аспекте, а также содержание канцерогенов в определенных факторах окружающей среды. За данные исследования ученый был удостоен премии Организации Объединенных Наций. После публикаций работ в 1938 г. возникло новое научное направление в онкологии – поиск и исследование химических канцерогенов экзогенного и эндогенного происхождения. Началась разработка точных количественных методов их обнаружения в различных фракциях внешней среды [4].

В 1941 г. в лабораториях Национального Института Рака, США был создан перечень соединений, которые следует тестировать на канцерогенную активность. Автор, химик Jonathan L. Hartwell, описал 696 химических соединений, из которых 169 определил как активные канцерогены. В 1963 г. появилось второе издание обзора канцерогенных соединений. В нем тот же автор перечисляет уже 1329 химических соединений, из которых канцерогенная активность доказана у 322 соединений. Издание данного перечня в 1970–1971 гг. содержит обширную информацию о канцерогенных агентах (1667 с.). На основании результатов исследований канцерогенных химических соединений был разработан ряд рекомендаций и мероприятий по профилактике рака.

Следующим важным этапом в историческом развитии онкологии явилось появление первого доказательства существования опухолей вирусного происхождения. Установленный впервые М. А. Новинским (1876, 1877 гг.) и воспроизведенный Ганау (Hanaу, 1889 г.) факт переноса опухолей от одного животного к другому посредством живых клеток сыграл громадную роль в развитии экспериментальной онкологии. Попытки перенести опухоли бесклеточными экстрактами опухолевой ткани всегда давали отрицательные результаты. Однако первое экспериментальное подтверждение того, что вирусы могут вызывать неопластические процессы, было получено только в 1908 и 1911 гг. в опытах Эллермана и Банга (Ellermann, Bang, 1908 г.) и Рауса (Rous, 1911 г.), установивших вирусную природу лейкоза и саркомы кур. Необходимо отметить, что в то время лейкозы не относили к неопластическим заболеваниям. В 1911 г. Френсис Пейтон Раус (1879–1970 гг.) продемонстрировал возможность перевивки опухоли посредством бесклеточного фильтрата саркомы грудной мышцы кур. Вирус, выделенный из данной саркомы, назвали вирусом саркомы Рауса. Тогда многие исследователи отрицали вирусную природу агента, находящегося в фильтратах. Открытие Рауса не было одиночным. Вскоре им вместе с сотрудниками была описана остеосаркома кур, также переносимая фильтратом (Rous, Murphy, 1914 г.), и фильтрующаяся ангиосаркома кур (Rous, Lange, 1913 г.) [5]. Одновременно все попытки установить вирусную природу опухолей млекопитающих были долгое время безуспешными. Только в 1932–1933 гг. исследователь Р. Шоуп продемонстрировал перенос бесклеточным фильтратом опухолей фибромы и папилломы у домашних и диких кроликов.

Экспериментальные исследования с вирусом фибромы Шоупа продемонстрировали, что этот вирус можно отнести к тем из них, которые в соответствующих условиях способны вызывать не только доброкачественные, но и злокачественные опухоли. При изучении папилломы Шоупа у кроликов исследователи впервые столкнулись с фактом, свидетельствующим о том, что вирус, вызвавший возникновение опухоли, исчезает из растущей опухоли. Уже тогда напрашивался конструктивный вывод о том, что папилломатозный вирус необходим для превращения нормальных клеток в опухолевые, но не для размножения образовавшихся опухолевых клеток. Однако время для подобного заключения еще не пришло. Следующим важным этапом в развитии вирусной теории происхождения опухолей было открытие Биттнером (Bittner, 1936 г.) вируса рака молочных желез мышей. Благодаря использованию инбредных линий мышей, удалось вывести их «раковые штаммы», среди которых заболеваемость

раком молочных желез была почти поголовной, и «нераковые штаммы», где случаи рака были единичными. Вскоре установили, что влияние на частоту возникновения рака молочных желез у мышей не связано с хромосомами, а обусловлено вирусом, который передается молоком от матери потомству.

Большинство исследователей до середины XX в. придерживалось мнения, что вирусы являются инфекционными агентами, побуждающими клетки к неограниченному размножению. Работы Эллермана, Банга и Рауса, впервые установивших вирусную природу некоторых форм лейкозов и опухолей у птиц, и создавших новое перспективное направление в изучении механизмов канцерогенеза, долгое время недооценивалось исследователями и оставалось без соответствующей высокой оценки. Лишь в 1965 г., спустя более 50 лет после своего открытия, Ф. П. Раус был удостоен Нобелевской премии за открытие первого онкогенного вируса – вируса куриной саркомы. А в 2007 г. Нобелевской премии был удостоен Харальд Хаузен (род. в 1936 г.) за открытие вируса папилломы человека, вызывающего рак шейки матки.

Внедрение электронного микроскопа (1934–1940 гг.) в экспериментальную онкологию расширило возможности изучения биологической структуры нормальных и опухолевых клеток, а также способствовало поиску вирусных частиц в опухолях человека. Исследования с использованием электронного микроскопа, предпринятые с 1947 г. Леоном Дмоховским, значительно повлияли на развитие этого направления. Публикация в мае 1955 г. первого номера научного журнала «Вирусология» обозначила превращение вирусологии в современную научную дисциплину. Первая статья этого номера была посвящена вирусу табачной мозаики, а последняя – вирусу саркомы Рауса [6].

Первый симпозиум по фундаментальным исследованиям онкогенных вирусов состоялся в 1957 г. в М. D. Anderson Institute в Хьюстоне, Техас. Основателем русской школы вирусной онкологии был Л. А. Зильбер, который начал разработку вирусологических аспектов рака в 1944 г. в отделе иммунологии и вирусологии опухолей в институте эпидемиологии и микробиологии в Москве. Итогом его научных изысканий явилась монография «Вирус-генетическая теория происхождения злокачественных опухолей» (1968 г.). Интеграция генома онкогенного вируса и генома нормальной клетки – это основной постулат вирус-генетической теории Л. А. Зильбера. Вирус только начинает процесс малигнизации и не участвует в последующих стадиях развития возникшего неопластического процесса. Результат взаимодействия опухолеродных вирусов и нормальных клеток состоит в изменении генетического кода клеток. Опухолевые клетки или совсем не продуцируют зрелого вируса или образуют его неполные (незрелые) формы. В тех случаях, когда опухолевые клетки продуцируют зрелый вирус, он является «пассажиrom», так как не оказывает влияния на рост опухоли.

Итак, список печатных трудов профессора Л. А. Зильбера включает 11 монографий и 260 научных статей. Его ученик и ассистент, доктор биологических наук Г. И. Абелев занимался исследованием опухолевых специфических антигенов и в 1963 г. открыл специфичный для гепатом белок (α -фетопроtein), ставший молекулярным диагностическим тестом при установлении диагноза гепатоцеллюлярной гепатомы и тератокарциномы у мужчин. Исследовательская работа в области вирусного канцерогенеза изобилует многими важными открытиями, имевшими место в процессе изучения молекулярно-биологических аспектов канцерогенеза. Следует признать, что изучение роли вирусов в происхождении опухолей обогатило современную науку крупнейшими достижениями и сделало возможным многие другие открытия в молекулярной биологии. Вера в вирусную природу рака послужила толчком к разработке идеи создания вакцин против определенных типов злокачественных опухолей.

Открытие О. Т. Avery и сотрудниками, сделанное в лабораториях Рокфеллеровского института в Нью-Йорке в 1944 г., стало вехой в развитии молекулярной биологии. Научная работа посвящалась изменению типов пневмококка посредством внесения в колонию одного типа бактерий изолированной ДНК от другого типа пневмококков. В результате было установлено, что ДНК является химическим материалом наследственности. Оставалось только построить молекулярную модель ДНК! Следующее открытие исключительной важности определило дальнейшее стремительное исследование как в изучении молекулярной биологии клетки, так и в создании новых методов лечения в онкологии. В XX в. произошло величайшее открытие молекулярной структуры ДНК, которое совершили Д. Уотсон (J. D. Watson, род. в 1928 г.) и Ф. Крик (F. H. C. Crick, 1916–2004 гг.), преподававшие в Кембриджском университете, а также Морис Уилкинс, работавший в Кингз-колледже Лондонского университета. Этой группе ученых Нобелевская премия была присуждена в 1962 г. за открытие молекулярной структуры двойной спирали – нуклеиновых кислот и за открытие значения ДНК и РНК для передачи информации в живых системах. Открытие структуры ДНК считается одним из крупнейших научных событий XX в. Оно повлекло за собой огромное количество различных новых исследований и произвело настоящий переворот в изучении механизмов канцерогенеза. Через несколько лет после открытия Джеймс Д. Уотсон написал автобиографическую повесть на основе воспоминаний о событиях, которые привели к открытию двойной спирали ДНК. Книга Уотсона «Двойная спираль» сразу стала бестселлером.

Во второй половине XX в. исследователям удалось установить, что введение онковирусов из семейства полиомавирусы в нормальные клетки экспериментальных животных вызывает встраивание генома вируса в геном нормальной клетки. Это, в свою очередь, приводит к образованию опухолевого фенотипа клеток. Механизм переноса генов онковируса в нормальные клетки изучали группы вирусологов в разных институтах, в том числе и в Калифорнийском технологическом институте. Великое научное открытие сделали Говард Темин и Дэвид Балтимор (научный руководитель профессор Ренато Дульбекко (R. Dulbecco, 1914–2012 гг.)). Они установили, что перенос генов онковируса в нормальную клетку контролируется ферментом обратной транскриптазой точнее, РНК-зависимой ДНК-полимеразой. В 1975 г. D. Baltimore, H. M. Temin, S. Mazutani и R. Dulbecco за открытие механизмов взаимодействия между опухолевыми вирусами и генетическим материалом клетки стали лауреатами Нобелевской премии по физиологии и медицине. До получения Нобелевской премии эти исследователи, работая в разных институтах, в 1970 г. одновременно на страницах журнала «Nature» сообщили об открытии РНК-зависимой ДНК-полимеразы или обратной транскриптазы, с помощью которой РНК-содержащий онкогенный вирус может превращаться в ДНК-содержащий. Работа была выполнена на модели саркомы Рауса и вируса мышинной лейкемии Раушера. Одновременно эти открытия обусловили возникновение трех новых теорий как продолжение вирусно-генетической теории: 1 – теория онкогена (Р. Хьбнер и Г. Тодаро), 2 – теория провируса (H. M. Temin), 3 – теория протовирусов (H. M. Temin).

Согласно теории онкогенов все клетки позвоночных и человека содержат в составе своей ДНК геном онкогенных РНК-содержащих вирусов (онкорнавирусов). В основе злокачественной трансформации нормальной клетки лежат нарушения в регуляторном механизме, «включающем» или «выключающем» инкорпорированный геном онкорнавируса. Эти три теории в какой-то степени дополняют друг друга. Темин и Балтимор выдвинули совершенно новую теорию о жизненном цикле ретровирусов. Они утверждали, что гены ретровирусов существуют вне клетки в виде молекул РНК. При попадании такого вируса в клетку происходит создание их ДНК-овых копий, которые называются провирусами. На базе провирусов вновь воспроизводятся новые молекулы РНК, что означает неограниченное возрождение вирусных частиц. Многие исследователи того времени увидели возможное объяснение механизма возникновения рака. Экспериментальные исследования, проводившиеся в 70-е гг. XX в. в Калифорнийском университете, продемонстрировали, что возникновение клона опухолевых клеток начинается после мутации небольшого числа генов, ответственных за стабильность клеточного цикла и механизм регуляции клеточной пролиферации. Они получили название онкогенов, а работа исследователей H. Varmus и J. Bishop, высказавших идею использования подобных мутаций в качестве мишени для противоопухолевых воздействий, была удостоена Нобелевской премии [7].

Харольд Элиот Вармус (Harold E. Varmus, род. в 1939 г.) – американский врач-вирусолог, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1989 г. «за открытие клеточной природы ретровирусных онкогенов». С 2010 по 2015 г. – директор Национального института рака США. В 1989 г. Нобелевская премия была присуждена J. Bishop за открытие первого онкогена вируса саркомы Рауса. Среди исследователей нашелся ученый-энтузиаст Сол Шпигельман из Колумбийского университета, безоговорочно поверивший в идеи Темина и задавший целью повторить его работу. В своих исследованиях он искал доказательства, что причиной рака у людей являются ретровирусы. Несмотря на его упорные научные изыскания, оказалось, что они представляют собой не что иное, как методические ошибки. Воспроизвести результаты его исследований не получилось в других лабораториях США. Но через год после смерти Шпигельмана (1983 г.) группа исследователей из Национального института рака США под руководством Роберта Галло обнаружила человеческий ретровирус, вызывающий СПИД. Следует отметить, что открытие обратной транскриптазы было использовано в разработке первой группы лекарственных препаратов против вируса иммунодефицита. Наиболее известный в клиническом применении для лечения СПИДа препарат Зидовудин является ингибитором обратной транскриптазы.

Как свидетельствует история, общемировые тенденции развития онкологии неразрывно связаны с чередой открытий в области биологии, иммунологии, генетики. С каждым десятилетием XX в. страницы истории онкологии переворачивались с нарастающим ускорением. Экспериментальная онкология повернулась в сторону фундаментальной биологии, к её базовым механизмам. Знания по биологии живой клетки значительно обогатились, благодаря научным трудам одного из выдающихся ученых XX в. в области цитологии, биохимика, доктора и физиолога Отто Генриха Варбурга (1883–1970 гг.). Член Германской академии естествоиспытателей с 1956 г., иностранный член Лондонского королевского общества (1934 г.), Варбург изучал окислительно-восстановительные процессы в живой клетке, исследовал и изучал обмен веществ в опухолях, а также вопросы фотосинтеза и химии брожения. За открытие природы и функций дыхательных ферментов клетки Варбург был удостоен в 1931 г. Нобелевской премии по физиологии и медицине. В одной из лекций Отто Варбург отмечал: «...Рак в отличие от других заболеваний имеет бесчисленное множество вторичных причин возникновения. Но даже для рака есть всего одна первичная причина. Грубо

говоря, первопричина рака – это замена дыхания с использованием кислорода в теле нормальной клетки на другой тип энергетики – ферментацию глюкозы». Дополнительные исследования других ученых показали, что раковые клетки могут иметь любой тип энергообеспечения, в том числе и свойственный нормальным клеткам. А тот эффект, который Отто Варбург считал первопричиной возникновения рака, стали рассматривать как следствие злокачественной трансформации клеток [8].

Многие исследователи полагают, что окислительные процессы в клетке провоцируют возникновение различных заболеваний, среди которых имеет место быть рак. Окисление мембраны клеток дезорганизует работу клеточных ферментов, затрудняет проникновение в клетку ионов и питательных веществ. В результате, нарушение согласованности работы клеточных механизмов заканчивается гибелью клетки. Цель исследовательской работы многих экспериментаторов состояла в поиске механизмов, позволяющих в какой-то степени управлять жизнью и смертью раковых клеток. Лауреат Нобелевской премии по химии, швед Томас Линдел считает, что развитие опухолей сопряжено с естественными процессами жизнедеятельности внутри клеток, поскольку эти процессы связаны с гидролизом (разложением воды) и появлением агрессивных форм кислорода. Ученый совместно с американскими исследователями Полом Модричем и Азизом Санкармом были удостоены в 2015 г. Нобелевской премии по химии за открытие механизмов репарации (восстановления) поврежденных участков двойной спирали ДНК. Они установили, каким образом определенные ферменты находят поврежденный участок, «вырезают» его и восстанавливают пробел, используя неповрежденную цепь ДНК в качестве образца. Томас Линдел считает, что механизм репарации ДНК препятствует возникновению тысячам новых генетических мутаций в организме человека.

Научные исследования последних десятилетий XX в. позволили сформировать принципиально новые представления о механизме запрограммированной гибели клеток, имеющих прижизненное нарушение структуры ДНК.

Появилось совершенно новое понятие в клеточной биологии – апоптоз. Термин «апоптоз» был предложен в 1972 г. американским исследователем Дж. Керри для описания естественной гибели клеток, закончивших свой жизненный цикл. Он является общебиологическим механизмом, ответственным за поддержание постоянства численности клеточных популяций и уничтожение дефектных клеток. Дж. Керри и сотрудники сформулировали его основные этапы. Последующие научные разработки этой идеи предложили два варианта возможных механизмов апоптоза живой клетки. Согласно первому варианту, генетически запрограммированное самоубийство клетки состоит в последовательной фрагментации ядра и последующем разделении клетки на фрагменты без распада мембран и клеточных структур. По второму варианту происходит некроз – катастрофически необратимая смерть клеток, сопровождающаяся разрывом внутриклеточных структур, разрушением мембран и завершающаяся перевариванием клеточных белков. В 1998 г. японские ученые установили, что дробление ДНК при апоптозе начинается с её ферментативного расщепления на крупные фрагменты. А в 2002 г. за работы по изучению генетических механизмов апоптоза Нобелевскую премию получили британские ученые Сидней Бренер (1927–2019 гг.) и Джон Салстон (1942–2018 гг.), а также американец Роберт Горвиц (род. в 1947 г.).

Установлено, что в инициации апоптоза задействованы определенные сигнальные пути. Один сигнальный путь запускается посредством рецепторов, расположенных на поверхности клетки. Второй, так называемый внутренний сигнальный путь, – через участие митохондрий. Конечный результат согласованного взаимодействия сигнальных путей – полная деградация всех компонентов клетки. Ученые построили много математических моделей такого высокого уровня, что позволяет узнать, какие лекарственные средства запускают эти сигнальные пути в случае онкологических заболеваний и даже установить необходимую дозу противоопухолевых препаратов. В рамках компьютерной модели возможно предсказать необходимое количество лекарственного препарата при конкретном онкологическом заболевании. Данные исследования реализуют идею персонализации противоопухолевого лечения онкологических пациентов. В последние годы математические и компьютерные модели занимают все большее место в биологических лабораториях, показав себя весьма эффективным методом исследования динамики различных биохимических систем.

В середине XX в. исследователи, занимавшиеся научными проблемами онкологии, разделились на три, взаимно не приемлющих друг друга, лагеря. Вирусологи утверждали, что рак вызывается вирусами, но вирус, вызывающий рак у человека так и не был обнаружен. Эпидемиологи доказывали, что рак вызывается внешними, так называемыми, канцерогенными факторами, однако не предлагали обоснованное объяснение этих предположений. Исследователи третьей группы были приверженцами генетического происхождения рака. В клинической онкологии в недрах онкологической хирургии царил в то время жесткий принцип радикализма. Стремление к смелым и агрессивным операциям – «чем радикальнее, тем лучше» – продержалось многие десятилетия XX в. Тот очевидный факт, что злокачественная опухоль успевает распространиться еще до операции за пределы хирургического контроля, заставило одних хирургов изобретать сверхрадикальные операции, и лишь немногие другие хирурги высказывали идею

необходимости дополнительного лекарственного системного воздействия на организм пациента в послеоперационном периоде.

В поисках противоопухолевых лекарств исследователи окунулись в мир синтетической химии. Ретроспективно прослеживая историю развития химиотерапии злокачественных опухолей, можно отметить три основных этапа в ее становлении. Первый этап приходится на 1946–1960 гг. и заключается в довольно эффективном экспериментальном поиске противоопухолевых химических соединений на эмпирической основе. В результате было описано и зарегистрировано около 30 химиопрепаратов. Следующие десять лет в качестве второго этапа (1960–1970 гг.) ознаменовались новыми открытиями и новыми нобелевскими лауреатами, а также созданием экспериментальной базы для развития клинической химиотерапии и утверждением клинических рандомизированных испытаний как инструмента контроля эффективности новых цитостатиков. Третий этап становления химиотерапии в роли самостоятельного раздела клинической онкологии – это период 1970 – конец XX в.

К концу XX в. было зарегистрировано 89 химпрепаратов, 319 из которых находились в клинических испытаниях. Благодаря новым знаменательным открытиям нобелевских лауреатов в биологии возникло новое направление противоопухолевой терапии – таргетная. История медицины изобилует примерами лекарств, которые с относительным успехом применяли в течение многих лет, десятилетий и даже веков, прежде чем был понят механизм их действия. В 1954 г. в США был принят законопроект по разработке программы целенаправленного поиска препаратов для лекарственной противоопухолевой терапии. В период между 1955–1964 гг. в Национальном Институте Рака было протестировано около 83 тыс. синтетических веществ, 115 тыс. продуктов ферментизации и свыше 17 тыс. веществ растительного происхождения.

В этот же период определились с методами оценки разработки лекарственных препаратов. Для медицинских исследований рандомизированные клинические испытания стали самым точным и беспристрастным методом оценки любого вмешательства. История создания и развития противоопухолевой химиотерапии является составной частью истории онкологии и представляет собой причудливую смесь различных подходов к решению проблемы. Это и случайные эмпирические находки, и попытки создания препаратов на основе «народных средств», и разработки на основе фундаментальных знаний механизмов развития опухолей и механизмов действия препаратов. Теперь это тотальный скрининг множества различных соединений на наличие противоопухолевой активности, идентификация мишеней и направленный отбор веществ с желаемым механизмом действия и, наконец, высокопроизводительный скрининг (ВПС), комбинаторная химия и информационные технологии.

ВПС – сложный процесс и включает следующие этапы: выбор мишени, разработка протокола для проведения скрининга, приобретение или синтез химических соединений, потенциально действующих на выбранные мишени; непосредственное проведение ВПС и анализ результатов. Преимущество технологии ВПС состоит в возможности тестировать десятки тысяч соединений в день в наномолярных количествах, а также максимально быстро и дешево отбирать вещества для передачи на последующие этапы исследования. За относительно короткий период времени (60–70 лет) достижения противоопухолевой лекарственной терапии совершенно преобразили многие проблемы онкологии. В конце XX в. с момента получения в 1997 г. первого таргетного препарата Ритуксимаб началась новейшая история противоопухолевой терапии.

Этот знаковый в истории противораковой борьбы препарат был получен с помощью рекомбинантной технологии, за внедрение которой разработчики Георг Кёлер (G. Kohler 1946–1995 гг.) и Сезар Мильштейн (C. Milstein 1927–2002 гг.) в 1984 г. получили Нобелевскую премию. Рекомбинантная технология – это технология производства гибрида клеток, продуцирующих моноклональные антитела к заданному антигену. Теория получения гибридом не была своевременно запатентована её авторами. Метод быстро и беспрепятственно распространился по всем исследовательским лабораториям мира, стимулировав развитие иммунологических технологий. Некоторые лекарственные препараты на основе моноклональных антител стали настоящим «золотым» стандартом лечения в онкологии. Первый среди них – таргетный препарат *Ритуксимаб*, одобренный в 1997 г. для лечения В-клеточных злокачественных лимфом, а в 2010 г. – в качестве поддерживающей терапии после первичного лечения фолликулярных лимфом [9].

В 1984 г. исследователь Роберт Вайнберг открыл ген HER2. Исследования онколога из Калифорнийского университета Дэниса Слэмона показали значительное увеличение копий гена HER2 в клетках рака молочной железы. Дэнис Слэмон доказал диагностическое значение увеличенного числа копий гена HER2 для клинического прогноза пациенток с диагнозом рака молочной железы. В 1991 г. специалисты биотехнологической компании Genentech разработали производство гуманизированных антител под названием *Трастузумаб*, нацеленных на инактивацию рецептора фактора роста – ген HER2. В 1998 г. *Трастузумаб*

был одобрен для лечения пациенток с распространенным раком молочной железы. Несколько позже показания для клинического применения *Трастузумаба* были значительно расширены. В настоящее время это самый востребованный таргетный препарат в клинической онкологии.

История таргетных препаратов только начинается, лишь некоторые внедрены в клиническую практику, подавляющее большинство их находится на этапе клинических испытаний. Тем не менее очевидно, что именно таргетные препараты будут определять дальнейшую историю онкологии, в частности, ее раздела – противоопухолевой лекарственной терапии.

Конец XX в. ознаменовался открытиями области экспериментальной иммунологии, положившими начало развитию нового направления в противоопухолевом лечении онкологических пациентов. В 1992 г. Tasuku Honjo из университета в Киото открыл антиген PD-1 (белок программируемой клеточной смерти) на поверхности Т-лимфоцитов и установил его способность подавлять иммунный ответ. В 1995 г. James S. Allison из Калифорнийского университета открыл и описал антиген цитотоксических Т-лимфоцитов-4 (CTLA-4). Оба открытия были удостоены в 2018 г. Нобелевской премии по медицине. Они позволили создать концепцию «иммунного редактирования» рака, которая объясняет механизмы ускользания опухоли от ответной иммунной реакции организма. Появление иммунных противоопухолевых препаратов – ингибиторов контрольных точек иммунного ответа – кардинально изменило подходы к лечению целого ряда химиорезистентных злокачественных опухолей. Более того, возникла концепция лечения онкологических пациентов на основе разработки трансформационных иммуноонкологических препаратов, способных увеличивать продолжительность жизни пациентов с особо тяжелыми формами рака и улучшать качество их жизни. Десятилетия ушли на то, чтобы понять механизмы сложного взаимодействия опухолевых клеток с клетками иммунной системы. К 2016 г. в США и в Европе были одобрены для клинического применения сразу 5 иммунопрепаратов: *Атезолизумаб*, *Дурвалумаб*, *Авелумаб*, *Ниволумаб* и *Пембролизумаб*. Результаты иммунотерапии демонстрируют сдвиг в лечении определенных локализаций злокачественных опухолей, первично и вторично резистентных к химиотерапии, в сторону продления жизни пациентов при наличии признаков распространенной опухолевой болезни.

Заключение

Таким образом, благодаря открытиям в области экспериментальной онкологии были заложены основы развития самых значимых направлений исследовательских изысканий в онкологической науке. Ретроспективно совершенно ясно, что история развития данного заболевания – это история многих открытий, которые меняли представления о злокачественных опухолях, открывали совершенно новые пути для научных исследований и обеспечивали развитие клинической онкологии.

Нарастающий прогресс в изучении и понимании природы данных заболеваний, а также накопление научного и клинического материала, совершенствование хирургической техники, разработка рациональных методов лечения онкологических больных привели к идее необходимости международного сотрудничества в борьбе против рака [10]. Первая успешная попытка по созданию международной организации была озвучена в 1933 г. в Мадриде во время первого международного онкологического конгресса. Официально Международный Противораковый Союз был учрежден в мае 1935 г. в Париже. С того времени он является ответственным за регулярное проведение международных противораковых конгрессов. В 1965 г. в Лионе (Франция) было создано Международное агентство по изучению рака (МАИР), которое занимается исследованием канцерогенного воздействия различных факторов окружающей среды на человека и проблемами эпидемиологии рака. Конечная цель работы МАИР – предупреждение рака.

Библиографические ссылки

1. Кистенева ОА, Нестеренко АВ, Былдина АИ. Онкология в истории медицины. *Международный научный журнал*. 2017;1:92–93.
2. Вершинина СФ. Прошлое и настоящее лучевой диагностики и лечения злокачественных опухолей. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2019;64(3):85–88. DOI:10.12737/article_5cf3e96f80d074.65473780
3. Рачинский НИ, Снегирев ВФ, Шингарев АИ, Левин АИ. Всероссийское общество борьбы с раковыми заболеваниями. В: *Речи на открытии Общества борьбы с раковыми заболеваниями в Петербурге, 1-го мая 1908 г.* СПб: [б. н.];1908.
4. Давыдов МИ, Ганцев ШХ. Онкология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 920 с.
5. Гейнац ВН. *Труды Первого Всероссийского съезда по борьбе с раковыми заболеваниями* (Петроград, 31 марта – 3 апреля 1914 г.). Скробанский КК, редактор. Петроград: Орбита; 1915. 475 с.
6. Майстренко ДН, Гранов ДА. К 100-летию ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава России: история, настоящее и перспективы развития. *Вопросы онкологии*. 2018;64(4): 459–469.

7. Ревенко АГ. 125 лет со дня открытия рентгеновских лучей. *Аналитика и контроль*. 2020;24(1):66–79. DOI: 10.15826/analitika.2020.24.1.008
8. Лотова ЕИ. Профилактическое направление советского здравоохранения и становление диспансерного метода работы. *Здравоохранение*. 1979;2:119–124.
9. Беляев АМ, Плисс БГ. Николай Николаевич Петров. К 140-летию со дня рождения. *Вопросы онкологии*. 2016;62(5): 701–703.
10. Петров НН. *Общее учение об опухолях (патология и клиника)*. Санкт-Петербург:[б. н.]; 1910. 375 с.

References

1. Kisteneva OA, Nesterenko AV, Bldina AI. Oncology in the history of medicine. *Mezhdunarodnyy nauchnyy zhurnal* [International scientific journal]. 2017;1:92–93. Russian.
2. Vershinin SF. Past and present of radiation diagnostics and treatment of malignant tumors. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost* [Medical radiology and radiation safety]. 2019;64(3):85–88. DOI:10.12737/article_5cf3e96f80d074.65473780. Russian.
3. Rachinsky NI, Snegirev VF, Shingarev AI, Levin AI. *Vserossiyskoe obshchestvo borby s rakovymi zabolevaniyami* [All-Russian Society for the Fight Against Cancer]. In: *Speeches at the opening of the Society for the Fight against Cancer in Saint Petersburg, 1908 May 1*. Saint Petersburg: [publisher unknown]; 1908. Russian.
4. Davydov MI, Gantsev ShKh. *Onkologiya* [Oncology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 920 p. Russian.
5. Heinats VN. *Trudy Pervogo Vserossiyskogo siezda po borbe s rakovymi zsholevaniyami (Petrogrsd, 1914 mart 31 – april 03)* [Proceedings of the First All-Russian Congress on the Fight against Cancer Diseases (Petrograd, 1914 March 31 – April 03)]. Skrobansky KK, editor. Petrograd: Orbit; 1915. 475 p. Russian.
6. Maistrenko DN, Granov YES. To the 100th anniversary of the Academician A. M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of Russia: history, present and development prospects. *Voprosy onkologii* [Oncology issues]. 2018;64 (4):459–469. Russian.
7. Revenko AG. 125 years since the discovery of X-rays. *Analitika i kontrol* [Analytics and control]. 2020;24 (1):66–79. DOI: 10.15826/analitika.2020.24.1.008. Russian.
8. Lotova EI. Preventive direction of Soviet health care and the formation of the dispensary method of work. *Zdravookhranenie* [Health care]. 1979;2:119–124. Russian.
9. Belyaev AM, Pliss BG. Nikolai Nikolaevich Petrov. On the occasion of the 140th birthday anniversary. *Voprosy onkologii* [Oncology issues]. 2016;62(5): 701–703. Russian.
10. Petrov NN. *Obshchee uchenie ob opukholakh (klinika i patologia)* [General doctrine of tumors (pathology and clinic)]. Saint Petersburg: [publisher unknown]; 1910. 375 p. Russian.

Статья поступила в редколлегию 26.09.2020.
Received by editorial board 26.09.2020.