

Г.Б. Плисс, М.А. Забежинский

ЭТАПЫ СТАНОВЛЕНИЯ И ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА В НИИ ОНКОЛОГИИ им. Н.Н. ПЕТРОВА

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

79 лет тому назад в 1933 г. в Ленинграде, в основанном Николаем Николаевичем Петровым онкологическом Институте впервые в нашей стране было открыто отделение социального патогенеза и профилактики опухолей. Создание такого подразделения не было случайным, оно явилось отражением взглядов Н.Н. Петрова, придававшего большое значение профилактическим мероприятиям в деле борьбы со злокачественными новообразованиями. Уже в 1947 г. Н.Н. Петров, отметив актуальность и своевременность профилактики рака, четко сформулировал ее основные направления: «Профилактика злокачественных опухолей уже в настоящее время может быть направлена на предупреждение первичного появления злокачественных опухолей, на предупреждение распространения их по организму, на предупреждение рецидивов после оперативного или лучевого лечения злокачественных опухолей» [48]. В дальнейшем первое из упомянутых Н.Н. Петровым направлений получило название первичной профилактики рака, включающей комплекс мероприятий по предупреждению возникновения злокачественных опухолей и предопухолевых состояний, конечной целью которых является снижение онкологической заболеваемости [25, 30, 32]. Своеобразие этого направления в онкологии заключается в том, что научные исследования тесно переплетены с практическими задачами, неотделимы от них и получают импульс для своего развития в зависимости от потребностей практики здравоохранения. Пожалуй, ни одно из направлений в онкологии не сопряжено с необходимостью привлечения столь обширного круга специалистов, как это имеет место при решении вопросов первичной профилактики рака. В этой области переплетаются интересы клиницистов, эпидемиологов, специалистов в области медицинской статистики, профпатологии, гигиенистов, организаторов здравоохранения, экспериментаторов-онкологов, токсикологов, биологов, генетиков, технологов, физиков, химиков.

Следует подчеркнуть, что представления о первичной профилактике рака прошли большую эволюцию. Первоначально первичная профилактика рака рассматривалась как преимущественно гигиеническое направление, что было связано с успехами в изучении канцерогенных факторов внешней среды. Однако, по мере накопления информации о роли генетических факторов, возраста, иммунологического и гормонального статуса человека в возникновении опухолей, было предложено расширить круг задач первичной профилактики рака, которая включает в настоящее время следующие разделы: онкогигиеническую; биохимическую; медико-генетическую; иммунобиологическую и эндокринно-возрастную профилактику, а также просветительную и воспитательную противораковую работу [47]. Представленные разделы первичной профилактики рака связаны между собой и включают оценку факторов риска, выявление индивидуумов, составляющих группы повышенного риска, а также мероприятия по снижению риска возникновения злокачественных новообразований. Параллельно изучают и факторы, препятствующие развитию опухолей. Становлению и основным направлениям исследований в этих направлениях в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова посвящен данный обзор. Он основан на материале, содержащемся в сборниках, посвященных юбилейным датам в истории Института и некоторым проблемам профилактики рака, а также на ряде отдельных публикаций сотрудников Института. Использовали и библиографию печатных работ сотрудников Института за первые 30 лет его существования [22].

Наиболее продвинутым направлением первичной профилактики рака, применяемым на практике, является онкогигиеническая профилактика. Основная ее цель состоит в выявлении, мониторинге и устранении канцерогенного воздействия на человека факторов окружающей среды. Для этого используются, в основном, эпидемиологические, экспериментально-онкологические и физико-химические методы в сочетании с технологическими.

Эпидемиологические исследования и проблемы профилактики

Эпидемиологические исследования позволяют выявить связь образа жизни населения с риском возникновения злокачественных опухолей. Большую роль в изучении этой связи играет описательная (дескриптивная) эпидемиология рака, основанная на сравнительном анализе частоты рака у разных групп населения в различных регионах [55]. Эпидемиологические исследования в Институте начались в рамках отделения социального патогенеза и профилактики, переименованного затем в оргметодотдел. Организационно-методическую работу до 1950 г. возглавлял А.А. Эпштейн, а с 1950 г. — А.В. Чаплин [54, 57]. Координируя работы в области противораковой борьбы, сотрудники Института анализировали полученные из 15 союзных республик СССР материалы по онкологической заболеваемости. Были выявлены различия в заболеваемости, на основании чего был поставлен вопрос о необходимости изучения краевых особенностей распространения злокачественных опухолей с целью выявления причин возникновения опухолей у человека и изыскания новых путей профилактики [57]. С этой целью в Институте по специально разработанной методике было проведено девять комплексных экспедиций по анализу краевых особенностей распространения рака и их связи с образом жизни населения в различных регионах СССР. В частности, была показана роль режима питания и наличия вредных привычек в возникновении предопухолевых и опухолевых заболеваний желудка в Армянской ССР [41]. Таким образом, Институт онкологии явился инициатором работ по эпидемиологии рака в нашей стране. Проф. А.В. Чаплин возглавил проблемную комиссию по эпидемиологии рака при Научном Совете по злокачественным новообразованиям при АМН СССР, организовал международное научное сотрудничество в данной области, привлек к работе специалистов в области географии, демографии, этнографии, генетике, экологии, математике [16, 54].

Проведенные Институтом работы показали необходимость единой методологической базы для стандартизации и объективного анализа заболеваемости в различных регионах страны. Эти работы в значительной степени были инициированы директором НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова академиком РАМН Н.П. Напалковым, придававшим большое значение роли эпидемиологии рака в противораковой борьбе [43, 44]. С этой целью в Институте была создана группа статистических исследований, возглавлявшаяся В.М. Мерабишвили, который был проведен комплекс работ по созданию методо-

логической основы автоматизированной обработки данных об онкологической заболеваемости по всему спектру опухолей различных локализаций. Впервые в СССР, Институт подготовил и издал (совместно с Минздравом СССР) в 60-е и 70-е годы XX столетия серию статистических справочников о распространенности рака в СССР и союзных республиках. С 1982 г. эта работа проводится под эгидой ВОЗ (МАИР) [39, 40, 43]. В 1993 г. в Санкт-Петербурге был создан первый в России Популяционный раковый регистр, работающий по международным стандартам. Полученные данные позволили изучить динамику распространенности опухолей, сравнить ее с образом жизни населения, зарубежными показателями онкологической заболеваемости и наметить пути профилактики злокачественных новообразований [39, 40].

Экспериментальные исследования и онкогигиеническая профилактика

Экспериментальные-онкологические исследования проводятся с целью: 1) проверки эпидемиологических гипотез о роли различных факторов в развитии опухолей человека; 2) разработки методов тестирования с целью выявления в опытах на животных неизвестных ранее канцерогенов; 3) разработки экспериментальных моделей рака и изучения на их основе механизмов возникновения и развития опухолей, а также модифицирующих факторов, стимулирующих и тормозящих канцерогенез. Результаты этих исследований используются при разработке профилактических мероприятий.

Опыты на животных были начаты в Институте с первого года его существования, для чего было создано экспериментальное отделение, при котором в 1935 г. открыто отделение опухолевых штаммов, возглавляемое Н.А. Кроткиной [36]. Наряду с поддержанием и получением новых моделей перевиваемых опухолей, в экспериментальном отделении, уже в первое десятилетие его работы, под руководством Н.Н. Петрова и Н.А. Кроткиной были поставлены опыты с получением моделей опухолей различных органов, индуцированных вначале каменноугольной смолой, а затем — и недавно полученными чистыми химическими канцерогенами — бензпиреном, метилхолантреном и орто-аминоазотолуолом. Были начаты также исследования канцерогенных свойств промышленных продуктов, в частности, смазочных масел [36].

Исследование возникновения рака при введении в желчный пузырь трубочек с радиоактивными и нерадиоактивными веществами показало важную роль хронического повреждения тканей в канцерогенезе. Изучались и спонтанные опухоли животных [5, 36]. В конце 30-х

годов Н.Н. Петровым и Н.А. Кроткиной в содружестве с Р.А. Мельниковым и сотрудниками Сухумской медико-биологической станции были проведены первые в мире успешные работы по воспроизведению злокачественных опухолей костей у обезьян введением радиоактивных веществ и химических канцерогенов. После блокады Ленинграда стали изучать в эксперименте влияние диеты на развитие индуцированных опухолей. Н.А. Кроткиной, А.Г. Касабовым и А.М. Троицкой было показано, что при голодном пайке опухоли у животных развиваются реже, чем при повышенной калорийности питания. В опытах А.М. Троицкой при комбинации экстрогенов с канцерогенными углеводородами была получена аденокарцинома матки у крольчихи. Г.А. Касабовым были поставлены опыты на крысах по ингаляции дымовых выбросов фабричных труб. При этом у части животных обнаружен рак бронхов, что подтвердило предположения о канцерогенной опасности промышленного загрязнения среды и актуальности разработки профилактических мероприятий [37].

В 1952 г. часть экспериментального отделения была передана в ведение проф. Л.М. Шабада, организовавшего «лабораторию экспериментальной онкологии» (группа сотрудников Л.М. Шабада работала в Институте онкологии с 1944 г.), а другая часть, получившая название «лаборатории опухолевых штаммов», осталась под руководством проф. Н.А. Кроткиной и сотрудничала с лабораторией Л.М. Шабада [5, 37, 58]. В лаборатории экспериментальной онкологии под руководством Л.М. Шабада продолжалось изучение эффекта различных канцерогенов: углеводов, аминокислот, уретана, флуоренов, гормональных препаратов, в частности, синестрола (Л.С. Морозенская, Л.М. Малюгина и др.) [58]. Изучалась канцерогенность ряда продуктов пищевой промышленности (минеральных масел, красителей, консервантов). Разрабатывались экспериментальные модели индуцированных опухолей печени, легких, желудка, предстательной железы, яичников, шейки матки (Л.А. Грицюте, В.И. Гельштейн, Т.В. Шемякина, Б.В. Ключарев, И.Д. Нечаева, Я.С. Кленецкий). Проводились исследования вирусного канцерогенеза на модели сарком у кур, перевиваемых фильтратом (А.М. Дядькова). На экспериментальных моделях канцерогенеза изучали модифицирующий эффект воспалительных процессов (Б.И. Монастырская, О.Г. Прокофьева) [58].

Следует отметить, что в лаборатории Л.М. Шабада были сформированы новые научные направления в области изучения промышленных канцерогенных факторов (Г.Б. Плисс), эндокринных (В.М. Дильман) и иммунологических (Т.А.

Коростелева) аспектов канцерогенеза, а также мониторинга канцерогенов (П.П. Дикун), которые явились основой для создания в дальнейшем в Институте онкологии отдельных научных подразделений, участвовавших в разработке научных подходов к первичной профилактике рака [56]. Л.М. Шабад позднее писал: «...полное развитие гигиенического направления наши работы получили именно в Ленинградской лаборатории в 1953-1958 гг. Значительной вехой в этом направлении был наш доклад на XIII Всесоюзном съезде гигиенистов, эпидемиологов и инфекционистов в 1956 г., зачитанный мною от имени четырех авторов: двух гигиенистов—А.Н. Сысина и В.А.Рязанова, и двух экспериментаторов—Л.А. Зильбера и Л.М. Шабада», «Этот доклад можно считать официальным провозглашением онкогигиены и первичной гигиенической профилактики рака, которая зародилась и оформилась в нашей стране раньше, чем в других» [29,59].

Важную роль в выявлении канцерогенов сыграла лаборатория химических канцерогенных агентов, которая была организована в 1965 г. учеником Л.М. Шабада Г.Б. Плиссом. Еще в 1956 г. Л.М. Шабад явился инициатором поддержанной правительством программы работ по изучению канцерогенных свойств продуктов и полупродуктов анилинокрасочной промышленности [46]. В результате этих исследований, начатых Г.Б.Плиссом и продолженных под его руководством сотрудниками лаборатории (Н.Н. Власов, М.А. Забежинский, Ф.К. Джигоев, М.Г. Иоганнсен), были изучены на канцерогенность более сотни химических соединений, в том числе, алифатических и алициклических аминокислот, активных, прямых и винилсульфонных красителей, производных дифенила, нафталина, симметриазина, монобензольных производных [19, 49]. Была изучена возможная канцерогенная опасность ряда лекарственных препаратов (фенацетина, дифенина, рибоксина), что важно для профилактики ятрогенного канцерогенеза [46]. Была усовершенствована система тестирования на канцерогенность, предложены методы скрининга и ускоренного тестирования возможных канцерогенов на различных биологических объектах, в особенности, на аквариумных рыбах с учетом не только канцерогенного, но и мутагенного и трансформирующего эффекта исследуемых соединений (Г.Б. Плисс, В.В. Худолей, И.В. Мизгирев, М.Г. Иоганнсен) [50, 53]. На разработанных в лаборатории моделях индуцированных опухолей кожи, печени, легких, желудка и других органов, вызванных, в основном, нитрозосоединениями, изучалось модифицирующее влияние на канцерогенез нейrogenных факторов; средств, влияющих на метаболизм канцерогенов, а также различных неспеци-

ифических повреждений ткани (Ф.К. Джиоев, В.К. Гуркало, М.А. Забежинский) [53].

Параллельно, исследования по выявлению канцерогенов и изучению механизмов канцерогенеза вели в лаборатории экспериментальных опухолей Института (так стала называться бывшая лаборатория опухолевых штаммов, которую после Н.А. Кроткиной с 1963 г. до 1987 г. возглавлял Н.П. Напалков, а затем по настоящее время — В.Н. Анисимов) [5,42]. Были проведены экспериментальные исследования бластомогенного действия гербицида 3-амино-1,2,4-триазола; инсектицида ДДТ (его действие на животных 5 поколений изучалось в рамках международного проекта МАИР), а также большого количества фармакологических препаратов, в том числе, противогриппозных средств (ремантадин), индукторов интерферона, антидиабетического препарата диабенола, препаратов янтарной кислоты, антибиотика рапамицина, биологически активных пептидов (эпиталона, пептида дельта-сна), митохондриального антиоксиданта SkQ1 [5]. Изучалась опасность эндогенного образования канцерогенных нитрозаминов, комбинированного воздействия различных канцерогенов. Исследовали и возможное канцерогенное действие физических факторов. Так, был выявлен промотирующий канцерогенез эффект электромагнитных полей сверхнизкой частоты и излучений, генерируемых персональными компьютерами [5].

В последние годы в лаборатории, совместно с Петрозаводским университетом, проводятся исследования влияния нарушения светового режима на канцерогенез, показавшие, что освещение в ночные часы может способствовать развитию рака (В.Н. Анисимов, И.А. Виноградова и др.) [5].

В области изучения механизмов канцерогенеза в 60-х годах профессором Н.П. Напалковым и его сотрудниками (В.А. Александровым, А.Я. Лихачевым, О.П. Савельевой, И.А. Васильевой, И.Г. Попович, М.Н. Ивановым-Голицыным и др.) были начаты всесторонние исследования действия канцерогенов в различные периоды онтогенеза. Была обнаружена канцерогенная опасность для потомства не только при действии канцерогенов на организм матери в период беременности, но и при экспозиции родителей к канцерогенам до зачатия. В работах В.Н. Анисимова были установлены закономерности влияния возраста на чувствительность организма к действию канцерогенных факторов. При этом выявлена важная роль возрастных изменений метаболизма канцерогенов, репарации ДНК и клеточной пролиферации [5]. В 1998 г. лаборатория экспериментальных опухолей получила название «лаборатория канцерогенеза и старения». В исследованиях, проведенных совместно с лабораторией эндокринологии Института,

была обнаружена тесная связь механизмов этих двух процессов, в частности, стимулирующая роль возрастных гормонально-метаболических нарушений в реализации действия канцерогенов [5]. Для изучения действия модифицирующих факторов были созданы новые экспериментальные модели индуцированного канцерогенеза, в том числе, рака кишечника у крыс, вызванного 1,2-диметилгидразином (К.М. Пожарисский); проведен ряд исследований на генетически модифицированных мышах (мутантных, трансгенных, нокаутных) (И.Г. Попович, И.Н. Алимова, Т.С. Пискунова, М.Н. Юрова) [5].

Проведенные экспериментальные исследования сыграли значительную роль в разработке мероприятий по онкогигиенической профилактике рака. Важным этапом в координации и реализации этих работ в масштабах всей страны явилось создание в 1957 г. по инициативе Л.М. Шабады Комиссии по канцерогенным веществам и мерам профилактики при Государственной санитарной инспекции Минздрава СССР (в настоящее время — Комиссия по канцерогенным факторам при Роспотребнадзоре), в состав которой, с момента организации, входят сотрудники Института онкологии им. Н.Н. Петрова [31, 52]. Позднее в 70-х годах для реализации практических разработок была создана межведомственная комиссия Госкомитета по науке и технике по предотвращению образования и обезвреживанию канцерогенных веществ.

Выявленные в результате исследований, проведенных в Институте, канцерогены, в частности, бензидин и красители на его основе были включены в Национальный перечень канцерогенных факторов [34]. Запрещено производство таких соединений как 3,3'-дихлорбензидин; 3,3'-диоксибензидин; о-толидин, исключен из применения в сельском хозяйстве канцерогенный гербицид 3-амино-1,2,4-триазол [53]. Изменена технология производства ряда промышленных продуктов. Так, изменение технологии синтеза И-кислоты сульфинированием вместо аминирования 2-нафтола привело к исключению из технологической цепочки канцерогенного 2-нафтиламина и обезопасило производство. Разработаны новые методы по замене бензидина в ряде реактивов, используемых в медицинской практике для определения скрытой крови, на безопасный азопирам [19, 33, 53].

Мониторинг и снижение уровня экспозиции к канцерогенам

Мониторинг известных канцерогенов на основе разработки физико-химических методов анализа позволяет изучить механизмы их образования, источники и пути попадания в окру-

жающую среду, а также наметить пути снижения загрязнения среды с помощью технологических мероприятий. Работы в этой области впервые в нашей стране были инициированы Л.М. Шабаром. В 1953 г. в основанной им лаборатории экспериментальной онкологии был создан «кабинет физических методов исследования», который возглавил приглашенный Л.М. Шабаром ученик академика С.И. Вавилова П.П. Дикун. На основе разработанного П.П. Дикуном спектрально-флуоресцентного метода обнаружения известного канцерогена окружающей среды бенз(а)пирена (БП) были проведены первые в мире систематические исследования по мониторингу канцерогенов [60]. В дальнейшем подобные работы продолжались, кабинет физических методов исследования был преобразован в лабораторию биофизики, позже ставшую лабораторией онкоэкологии. Под руководством П.П. Дикуна были изучены механизмы образования (неполное сгорание органического топлива) и выявлены основные источники загрязнения БП окружающей среды— выбросы отопительных систем, автотранспорта, промышленных предприятий, в том числе, металлургических заводов, табачный дым, а также дым, используемый при копчении и сушке пищевых продуктов. БП оказался убиквитарным канцерогеном, обнаруживаемым во всех объектах окружающей среды— воздухе, воде, почве, продуктах питания, прежде всего, копченостях, а также в организме человека (Н.Д. Горелова, Н.Д. Красницкая, М.А. Забежинский, И.А. Калинина, И.А. Шендрикова, В.А. Ямшанов и др.) [19]. В дальнейшем П.П. Дикуном и его сотрудниками были отработаны методы отбора проб и анализа другой группы широко распространенных канцерогенов— нитрозаминов, которые были обнаружены в промышленных выбросах и пищевых продуктах (В.А. Ямшанов, Л.Н. Баранова, И.А. Шендрикова) [46]. В последние десятилетия в лаборатории под руководством А.Я. Лихачева и М.А. Забежинского был разработан метод определения, изучены распространение и канцерогенный эффект наиболее активного канцерогенного полициклического ароматического углеводорода— фьорд-регионного дибенз(а,1)пирена. Его обнаруживали в тех же объектах, в которых находили БП [28].

Наряду с экологическим мониторингом, в лаборатории развивались исследования по биомониторингу и оценке индивидуальной чувствительности к канцерогенам. Был разработан метод оценки эндогенного образования канцерогенных нитрозаминов из предшественников в желудочном соке людей, как фактора риска возникновения рака [46, 67]. На моделях химического канцерогенеза у крыс и обезьян А.Я. Лихачев,

М.А. Забежинский, М.Л. Тындык, В.Б. Ермилов и другие сотрудники лаборатории (в сотрудничестве с Д.Ш. Бениашвили) изучали индивидуальные особенности метаболизма канцерогенов и репарации ДНК, которые могли бы использоваться в качестве биомаркеров [70]. Разработанные методы и подходы были использованы для подготовки различных мероприятий по снижению загрязнения среды и уровня экспозиции организма к канцерогенам, в сотрудничестве с инженерами-технологами и химиками. Так, были предложены новые конструкции топливной аппаратуры автомобильных двигателей, снижавшие выброс БП; новые конструкции газовых горелок в бытовых плитах, уменьшающие образование БП при сгорании газа. Учитывая попадание БП из копильного дыма в пищевые продукты, был разработан метод копчения с помощью копильной жидкости, не содержащей БП и не обладающей канцерогенными свойствами. Апробированы конструкции сигаретных фильтров, селективно задерживающих БП [19,46]. Апробированы эффективные ингибиторы эндогенного нитрозирования, снижающие канцерогенный риск, связанный с попаданием в организм предшественников нитрозосоединений, в частности, феокарпин [23]. Разработанные в лаборатории методики анализа канцерогенов были использованы при подготовке персонала и создании в стране системы экологического мониторинга. Сотрудники лаборатории участвовали в паспортизации канцерогеноопасных производств.

Биохимическая профилактика рака

Целью этого направления, известного также как химиопрофилактика или лекарственная профилактика рака, является поиск и апробация средств, препятствующих реализации действия канцерогенов на организм. Такие средства получили название антибластомогенных или антиканцерогенных препаратов [6, 14, 51]. На основании представлений о механизмах возникновения опухолей, создавались антиканцерогенные средства, которые могут тормозить канцерогенез, препятствуя метаболической активации канцерогенов и их связи с ДНК тканей-мишеней, тормозя пролиферацию и поддерживая защитные системы организма, в том числе, гомеостаз, регулируемый нейроэндокринной и иммунной системой [21, 45]. Подобные средства могут тормозить и развитие предопухолевых изменений. Все это сближает биохимическую профилактику с эндокринно-возрастной и иммунобиологической профилактикой, а также связывает проблемы первичной и вторичной профилактики рака.

Систематические исследования в области биохимической профилактики рака в Институ-

те начались под руководством проф. Н.В. Лазарева, который после Л.М. Шабада в 1959 г. возглавил лабораторию экспериментальной онкологии и явился инициатором создания на ее базе в 60-х годах новых подразделений. Одним из них явилась лаборатория лекарственных методов экспериментальной профилактики и терапии злокачественных опухолей, руководимая самим Н.В. Лазаревым [38]. В качестве первой группы потенциальных антибластомогенных средств, по инициативе Н.В. Лазарева на различных моделях канцерогенеза были испытаны лекарственные препараты, объединенные Н.В. Лазаревым в группу «адаптогенов», вызывающих в организме «состояние неспецифически повышенной сопротивляемости». Представители этой группы (элеутерококк, женьшень, дибазол) тормозили канцерогенез (Ф.К. Джигоев; А.Н. Стуков). Возникновению опухолей препятствовали также пиримидиновые и пуриновые производные (Б.М. Лабковский; Г.Х. Косой) [38].

Исследования по антиканцерогенезу проводились и в лаборатории химических канцерогенных агентов под руководством Г.Б. Плисса рядом его сотрудников. Был изучен антибластомогенный эффект соединений, тормозящих метаболическую активацию и стимулирующих детоксикацию канцерогенов; связывающих канцерогенные метаболиты; тормозящих эндогенный синтез канцерогенных нитрозосоединений. При этом показано антиканцерогенное действие фенобарбитала, селена, аскорбиновой кислоты и ряда других соединений [18]. Учитывая важную роль вегетативной нервной системы в регуляции гомеостаза, в лаборатории изучали также модифицирующий канцерогенез эффект нейрофармакологических препаратов. В опытах на крысах показано, в частности, что резерпин тормозит канцерогенез желудка, вызванный N-метил-N'-нитро-N-нитрозогуанидином; клонидин ингибирует гепатоканцерогенный эффект диэтилнитрозамина; атропин ослабляет канцерогенез толстой кишки, вызванный 1,2-диметилгидразином [17]. В последующие годы в лаборатории был проведен большой цикл работ, посвященных изучению антибластомогенного эффекта ингибиторов бета-глюкуронидазы на экспериментальных моделях опухолей мочевого пузыря и толстой кишки. На основе совместных исследований с Институтом высокомолекулярных соединений РАН был разработан препарат «Поглюкар» для предупреждения рецидивов опухолей мочевого пузыря, а также профилактики профессиональных опухолей этого органа на онкоопасных производствах (Г.Б. Плисс, Н.Н. Власов) [51]. На модели рака мочевого пузыря было показано антиканцерогенное действие селенита натрия (Г.Б. Плисс, А.Г. Фролов) [46].

В лаборатории экспериментальных опухолей также уделялось большое внимание поиску средств, тормозящих канцерогенез. В 70-х годах, совместно с лабораторией эндокринологии, возглавлявшейся проф. В.М. Дильманом, было развернуто новое научное направление химио-профилактики рака, которое можно рассматривать и как эндокринно-возрастную профилактику—изучение антибластомогенных свойств антидиабетических препаратов (фенформина и буформина) [5]. Эти исследования были основаны на выдвинутых В.М. Дильманом представлениях о том, что развивающиеся при старении гормонально-метаболические нарушения, в частности изменения жирос углеводного обмена, могут способствовать возникновению и развитию рака, что было обозначено В.М. Дильманом как «синдром канкрофилии», причем коррекция этих нарушений гомеостаза может быть средством профилактики рака [9, 20, 21].

Вслед за обнаружением антиканцерогенного эффекта фенформина и буформина, в лаборатории под руководством проф. В.Н. Анисимова были выявлены подобный эффект у других антидиабетических средств—диабенола и метформина [5]. С учетом связи нейроэндокринных механизмов старения и развития рака, стали изучать эффект и других потенциальных геропротекторов [4]. В многолетних исследованиях В.Н. Анисимова и его сотрудников, совместно В.Х. Хавинсоном, В.Г. Морозовым и их коллегами из Санкт-Петербургского Института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, был показан антиканцерогенный эффект полипептидных препаратов эпифиза и тимуса (эпиталамина и тималина), а также синтезированных на их основе пептидов [7]. В опытах на модели трансплацентарного канцерогенеза у крыс, вызванного этилнитрозомочевинной, было отмечено, что постнатальное введение фенформина, эпиталамина и тималина тормозит возникновение опухолей [2]. На различных экспериментальных моделях установлена способность гормона эпифиза мелатонина тормозить возникновение спонтанных и индуцированных опухолей [62]. В области иммунопрофилактики рака необходимо отметить исследования, показавшие тормозящее влияние индуктора интерферона циклоферона на развитие индуцированного рака шейки матки и влагалища у мышей [27]. В серии экспериментальных работ В.Б. Окулова выявлен антиканцерогенный эффект ингибиторов клеточной пролиферации—кейлонов [5].

В 1996 г. В Институте была сформирована лаборатория химио-профилактики рака, руководимая проф. В.А. Александровым (позднее—лаборатория химио-профилактики рака и онкофармакологии под руководством ученика В.А. Алексан-

дрова—В.Г. Беспалова [1, 3, 46]. В лаборатории ведется поиск антиканцерогенных агентов на моделях индуцированных опухолей различных локализаций у лабораторных животных, проводятся клинические испытания у пациентов из групп повышенного онкологического риска. На моделях канцерогенеза проведено доклиническое изучение антиканцерогенной активности ряда синтетических химических соединений и комплексных природных веществ. В результате выявлены новые эффективные и безопасные антиканцерогенные агенты как среди синтетических, так и природных веществ: глюкуроонат калия, нестероидное противовоспалительное средство ортофен, метилксантины теofilлин и пентоксифиллин, фенольный антиоксидант фенозан; высокомолекулярный органический полимер—оксигумат торфяной, концентраты из морской водоросли ламинарии и хвои, биотехнологические препараты из корня *Panax ginseng*—биоженшень и панаксел и др. [1, 14, 64]. На основе концентрата ламинарии был разработан и внедрен в клиническую практику лекарственный препарат маклам для лечения фиброзно-кистозной болезни молочных желез, а также БАД кламин, которые в клинических испытаниях нормализовали патологические сдвиги у пациентов с повышенным риском возникновения рака молочной железы, желудка, толстой кишки, легких и ротовой полости [13]. На основе концентрата из хвои созданы натуральные средства, которые в клинических испытаниях вызывали регрессию предраковых изменений слизистой оболочки желудка у больных атрофическим гастритом [15]. Широкое применение препаратов для химиопрофилактики рака позволит снизить онкологическую заболеваемость и смертность.

В русле химиогормонопрофилактики развиваются работы с антиканцерогенными препаратами в лаборатории онкоэндокринологии Института под руководством проф.Л.М. Берштейна. В частности, метформин (сиофор) был успешно использован для ограничения проявления поликистоза яичников (инсулинорезистентности, гиперандрогенемии и т.д.) в качестве потенциального подхода к профилактике рака эндометрия [11]. Обладающий антиканцерогенными свойствами N-ацетилцистеин ограничивал вызываемый табачным дымом и другими факторами процесс переключения эстрогенного эффекта в сторону предрасполагающей к опухолевому росту большей генотоксичности [12]. Метформин и N-ацетилцистеин вызывали умеренное снижение маммографической плотности молочных желез—известного фактора риска развития рака молочной железы [10].

В Институте онкологии проводились исследования по выявлению факторов, ответственных

за предрасположенность к возникновению рака, что важно для формирования групп повышенного риска, которые нуждаются, в первую очередь, в применении средств лекарственной профилактики. В частности, изучали биомаркеры чувствительности к канцерогенам окружающей среды, используемым на онкоопасных производствах [70]. В экспериментальных работах, проведенных в лаборатории онкоэкологии, показана связь между чувствительностью к канцерогенному эффекту бенз(а)пирена и особенностями экскреции его метаболитов. Выявлены индивидуальные вариации экскреции метаболитов бенз(а)пирена у рабочих коксохимических производств [26,73]. Оригинальным направлением в области иммунопрофилактики рака явились работы, начатые в лаборатории иммунологии опухолей Института ее руководителем Т.А. Коростелевой и сотрудниками А.А. Белохвостовой и Л.С. Потепенковой. На основании собственных экспериментальных исследований, в которых отмечено образование на ранних стадиях канцерогенеза канцероген-белковых антигенов в сыворотке крови, было показано, что у части рабочих текстильных предприятий, контактирующих с канцерогенными красителями, в крови появляется канцерогенный комплекс, содержащий 3-оксипантраниловую кислоту в качестве гаптена. Частота обнаружения гаптена соответствовала интенсивности контакта с красителями и выраженности патологических изменений мочевого пузыря, которые могут предшествовать развитию профессионального рака. Предложено использовать данный биомаркер для выявления лиц с риском заболевания профессиональным раком мочевого пузыря [35].

В последние годы в Институте в лаборатории молекулярной онкологии под руководством проф. Е.Н. Имянитова проводятся исследования генетических детерминант предрасположенности к развитию злокачественных опухолей. Установлено, что спектр нарушений в наиболее известном гене наследственного рака молочной железы и яичника—BRCA1—ограничивается небольшим набором т.н. «повторяющихся» мутаций; подобное однообразие генетических дефектов позволяет осуществлять эффективное BRCA1-тестирование российских больных с относительно небольшими затратами [72]. Показана значительная роль мутаций в генах CHEK2 и PALB2 в формировании предрасположенности к раку молочной железы [65, 66]. Идентифицирован новый ген наследственного РМЖ—BLM [71]. Продемонстрировано, что пациентки с билатеральной формой рака молочной железы являются наиболее подходящим объектом для поиска новых генов наследственного рака молочной железы [68, 69]. Предложен ряд новых под-

ходов для поиска факторов предрасположенности к раку лёгкого, основанных на сопоставлении людей с экстремальными характеристиками онкологической предрасположенности и толерантности [63].

Просветительная противораковая работа

Противораковой пропаганде уделяли особое внимание Н.Н. Петров и другие сотрудники Института онкологии. Только с 1927 г. по 1955 г. ими было опубликовано 58 научно-популярных книг, брошюр и статей, содержащих информацию о раке и путях его предупреждения [22]. Санитарно-просветительной работой занимались сотрудники не только отделения социального патогенеза и профилактики опухолей [61], но и образованного затем оргметодотдела и других подразделений Института. Ежегодные тиражи научно-популярных изданий достигали 200000-300000 экз. Сотрудники Института проводили лекционную работу по санитарному просвещению населения; издавали методические письма для врачей, читающих научно-популярные лекции по онкологической тематике для населения; создавали фильмы по этой тематике; выступали по радио и телевидению, организовывали выездные научно-популярные сессии на фабриках и заводах; устраивали выставки, проводили «недели борьбы против рака» [8,16,41,57]. Вплоть до настоящего времени эта работа проводится в сотрудничестве с обществом «Знание» и городским центром медицинской профилактики Санкт-Петербурга. Распространяемый материал касается пропаганды здорового образа жизни, рационального питания, оптимальной репродуктивно-половой функции, охраны окружающей среды, борьбы с вредными привычками и других аспектов [24].

В целом, представленные данные свидетельствуют о том, что Институт онкологии им. Н.Н. Петрова на протяжении всего периода своего существования вносил и вносит важный вклад в разработку мероприятий по первичной профилактике рака, причем в ряде направлений он является лидером.

Авторы выражают глубокую благодарность проф. В.А. Александрову, проф. В.Н. Анисимову, проф. Л.М. Берштейну, д.м.н. Беспалову, проф. Е.Н. Имянитову и проф. В.М. Мерабишвили за помощь и ценные советы при подготовке рукописи к печати.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров В.А. Итоги и перспективы исследований по химиопрофилактике рака // *Вопр. онкол.* — 1997. — Т. 43 — С. 124-129.
2. Александров В.А., Беспалов В.Г. Экспериментальное обоснование лекарственной профилактики трансплацентарного канцерогенеза // *Практические и научные основы профилактики канцерогенных воздействий* / Под ред. Н.П. Напалкова, Г.Б. Плисса., П.П. Дикуна. — Л.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова — 1984. — С. 113-125.
3. Александров В.А., Беспалов В.Г. Доклиническое и клиническое изучение средств для химиопрофилактики рака. — СПб.: Эскулап. — 1997.
4. Анисимов В.Н. Геропротекторы как средства химиопрофилактики рака // *Практические и научные основы профилактики канцерогенных воздействий* / Под ред. Н.П. Напалкова, Г.Б. Плисса, П.П. Дикуна. — Л.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. — 1984. — С. 126-135.
5. Анисимов В.Н., Забежинский М.А., И.Г. Попович И.Г. К 85-летию создания первой отечественной экспериментально-онкологической лаборатории // *Вопр. онкол.* — 2011. — Т. 57. — С. 107-118.
6. Анисимов В.Н., Забежинский М.А., Попович И.Г. и др. Современные подходы к изучению канцерогенной безопасности, противоопухолевой, антиканцерогенной и геропротекторной активности фармакологических препаратов // *Вопр. онкол.* — 2012. — Т. 58. — С. 7-18.
7. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х. Применение пептидных биорегуляторов для профилактики рака: результаты 35-летних исследований и перспективы // *Вопр. онкол.* — 2009. — Т. 55. — С. 291-304.
8. Березкин Д.П., Гулиева Л.М., Литвинова Е.В. и др. Некоторые итоги организации противораковой борьбы / *Современные проблемы онкологии.* — Л.: НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова. — 1967. — С. 10-19.
9. Берштейн Л.М. Бигуаниды: экспансия в практическую онкологию (прошлое и настоящее). — СПб: Эскулап. — 2010. — 144 с.
10. Берштейн Л.М., Васильев Д.А., Коваленко И.Г. и др. Влияние метформина и N-ацетилцистеина на маммографическую плотность молочных желез у женщин постменопаузального возраста // *Вопр. онкол.* — 2012. — Т. 58. — С. 44-48.
11. Берштейн Л.М., Цырлина У.В., Мешкова И.Е. и др. Опыт применения бигуанида сиюфора при поликистозе яичников // *Пробл. эндокринолог.* — 2004. — Т. 51. — С. 41-44.
12. Берштейн Л.М., Цырлина Е.В., Порошина Т.Е. и др. Переключение эстрогенного эффекта и подходы к его коррекции // *Росс. физиол. журнал.* — 2003. — Т. 89. — С. 964-1071.
13. Беспалов В.Г. Лечебно-профилактические препараты из морских водорослей. — СПб.: Изд-во Политехн. ун-та. — 2005. — 160 с.
14. Беспалов В.Г. Химиопрофилактика рака // *Практическая медицина.* — 2007. — № 2. — С. 73-74.
15. Беспалов В.Г., Некрасова В.Б. Лечебно-профилактические средства из биомассы дерева. — СПб.: Изд-во Политехн. ун-та. — 2007. — 192 с.
16. Гулиева Е.В., Литвинова Е.В., Миротворцева К.С. и др. Итоги и перспективы научно-организационной работы Института онкологии/ Сорок лет деятельности Ленинградского института онкологии Министерства здравоохранения СССР 1926-1966. — Л.: Медицина. — 1966. — С. 27-42.
17. Гуркало В.К. Нейрофармакологические аспекты профилактики химического канцерогенеза // *Практиче-*

- ские и научные основы профилактики канцерогенных воздействий / Под ред. Н.П. Напалкова, Г.Б. Плисса, П.П. Дикуна. — Л.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. — 1984. — С. 136-147.
18. Джиоев Ф.К., Плисс Г.Б. Этиопатогенетические аспекты антиканцерогенеза // Практические и научные основы профилактики канцерогенных воздействий / Под ред. Н.П. Напалкова, Г.Б. Плисса, П.П. Дикуна. — Л.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. — 1984. — С. 103-112.
 19. Дикун П.П., Плисс Г.Б. Химические канцерогенные агенты в окружающей человека среде и санитарно-гигиенические аспекты профилактики злокачественных опухолей // Организация противораковой борьбы, профилактика злокачественных опухолей. Сб. трудов НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова. — Л.: Медицина. — 1976. — С. 18-28.
 20. Дильман В.М. Синдром канкрофилии: раковая клетка, факторы риска развития опухоли и организм // Организация противораковой борьбы, профилактика злокачественных опухолей. Сб. трудов НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова. — Л.: Медицина. — 1976. — С. 63-75.
 21. Дильман В.М., Цырлина Е.В., Берштейн Л.М. и др. Влияние внутренней среды организма на возникновение и развитие опухолей // Общая онкология. Руководство для врачей // Под ред. Н.П. Напалкова. — Л.: Медицина. — 1989. — С. 119-142.
 22. Дымарский Л.Ю. Библиография печатных работ, выпущенных Институтом онкологии АМН СССР за 1926-1956 годы // Тридцать лет деятельности Института онкологии Академии медицинских наук СССР. 1926-1956 / Под ред. А.И. Сереброва, С.А. Холдина, А.В. Чаклина. — Л.: Институт онкологии АМН СССР. — 1956. — С. 200-246.
 23. Ермилов В.Б., Тындык М.Л., Беспалов В.Г. и др. Экспериментальное и клиническое изучение влияния препарата «Феокарпин» на образование канцерогенных нитрозосоединений из предшественников // Изучение и применение лечебно-профилактических препаратов на основе природных биологически активных веществ / Под ред. В.Г. Беспалова, В.Б. Некрасовой. — СПб.: Эскулап. — 2000. — С. 156-160.
 24. Забежинский М.А. Защитим здоровье народа (о вреде алкоголя и табака) — СПб.: Знание. — 2003.
 25. Забежинский М.А. Принципы первичной профилактики рака // Практ. онкол. — 2011. — Т. 12. — С. 57-61.
 26. Забежинский М.А., Белицкий Г.А., Ревазова Ю.А. Принципы отбора и скрининга работников канцерогенноопасных производств // Профилактика профессионального рака (составитель — В.Б. Смулевич). — М.: Профиздат. — 2004. — С. 143-178.
 27. Забежинский М.А., Зарипова Е.А., Попович И.Г. и др. Изучение влияния циклоферона на развитие рака шейки матки и влагилица у мышей // Вопр. онкол. — 2000. — Т. 46. — С. 433-437.
 28. Забежинский М.А., Тындык М.Л., Ильина Л.А. и др. Фьорд-регионные полициклические ароматические углеводороды — распространение в окружающей среде и канцерогенный эффект (пособие для врачей). — СПб.: НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова. — 2003.
 29. Зильбер Л.А., Рязанов В.А., Сысин А.Н., Шабад Л.М. Задачи гигиены в области изучения проблемы рака / Тез. докл. XIII Всесоюзного съезда гигиенистов, эпидемиологов и инфекционистов, г. Ленинград, 20-28. VI. 1956. — Т. 1. — Л.: Медгиз. — 1956. — С. 14.
 30. Ильницкий А.П. Общие принципы профилактики рака // Профилактика профессионального рака (составитель В.Б.Смулевич). — М.: Профиздат. — 2004. — С. 7-46.
 31. Ильницкий А.П. Полвека борьбы против рака (к 50-летию Комиссии по канцерогенным факторам) // Первичная профилактика рака. — 2007. — Вып. 2 (6). — С. 35-38.
 32. Ильницкий А.П., Соловьев Ю.Н. Некоторые теоретические и организационные вопросы первичной профилактики рака // Первичная профилактика рака / Под ред. Н.Н. Блохина, А.П. Ильницкого. — М.: ВОНЦ АМН СССР. — 1986. — С. 5-14.
 33. Иоганнсен М.Г. Перспективы устранения канцерогенных реактивов из медицинских учреждений // Практические и научные основы профилактики канцерогенных воздействий / Под ред. Н.П. Напалкова, Г.Б. Плисса, П.П. Дикуна. — Л.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. — 1984. — С. 73-78.
 34. Канцерогенные факторы и основные требования к профилактике канцерогенной опасности. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. СанПиН 1.2.2353-08. — М.: Роспотребнадзор. — 2008.
 35. Коростелева Т.А. Канцерогенные и белковые антигены иммунодиагностики и профилактики рака // Организация противораковой борьбы, профилактика злокачественных опухолей. Сб. трудов НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова. — Л.: Медицина. — 1976. — С. 75-83.
 36. Кроткина Н.А. Отчет о деятельности экспериментального отделения с 1926 по 1936 г. // Десять лет деятельности Ленинградского онкологического института. 1926-1936 / Под ред. Н.Н. Петрова, С.А. Холдина. — Л.: Медгиз. — 1938. — С. 404-409.
 37. Кроткина Н.А., Петров Н.Н. Опыт работы лаборатории штаммов опухолей // Тридцать лет деятельности Института онкологии Академии медицинских наук СССР. 1926-1956 / Под ред. А.И. Сереброва, С.А. Холдина, А.В. Чаклина. — Л.: Институт онкологии АМН СССР. — 1956. — С. 32-36.
 38. Лазарев Н.И. Итоги и перспективы работы лаборатории лекарственных методов экспериментальной профилактики и терапии злокачественных опухолей // Сорок лет деятельности Ленинградского института онкологии Министерства здравоохранения СССР. 1926-1966. — Л.: Медицина. — 1966. — С. 45-53.
 39. Мерабишвили В.М. Основные закономерности распространенности злокачественных новообразований. Методологические подходы к анализу данных об онкологических больных // Общая онкология. Руководство для врачей / Под ред. Н.П. Напалкова. — Л.: Медицина. — 1989. — С. 281-306.
 40. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. Отдел организации противораковой борьбы НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (история создания и развития). — СПб.: ООО «КОСТА», 2010.
 41. Миротворцева К.С. Санитарное просвещение как метод профилактики предопухолевых и опухолевых заболеваний желудка // Современные проблемы онкологии — Л.: НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова. — 1967. — С. 43-49.
 42. Напалков Н.П. Основные направления работы лаборатории экспериментальных опухолей // Сорок лет деятельности Ленинградского института онкологии Министерства здравоохранения СССР 1926-1966. — Л.: Медицина. — 1966. — С. 54-59.

43. Напалков Н.П. Эпидемиология опухолей и противораковая борьба // *Общая онкология. Руководство для врачей* / Под ред. Н.П. Напалкова — Л.: Медицина. — 1989. — С. 9-28.
44. Напалков Н.П. К 70-летию Института онкологии им. проф. Н.Н. Петрова // *Вопр. онкол.* — 1997. — Т. 43. — С. 7-14.
45. Напалков Н.П., Анисимов В.Н., Князев П.Г., Лихачев А.Я. Современные представления о механизмах канцерогенеза // *Общая онкология. Руководство для врачей* / Под ред. Н.П. Напалкова — Л.: Медицина. — 1989. — С. 28-51.
46. Напалков Н.П., Плисс Г.Б., Хансон К.П. 75 лет научно-исследовательского института онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Минздрава России (исторический очерк) // *Вопр. онкол.* — 2002. — Т. 48. — С. 397-462.
47. Первичная профилактика рака в условиях современной России. // *Сб. информационно-методических писем*. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. — 2011.
48. Петров Н.Н. Профилактика злокачественных опухолей. Доклад на Всесоюзной онкологической конференции в Ленинграде 16 января 1947 г. // *Вопросы онкологии. Труды АМН СССР.* — Вып. 1 — М. — 1949. — С. 7-17.
49. Плисс Г.Б. Итоги 25-летнего изучения бластомогенной активности продуктов анилинокрасочной промышленности // *Практические и научные основы профилактики канцерогенных воздействий* / Под ред. Н.П. Напалкова, Г.Б. Плисса, П.П. Дикуну. — Л.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. — 1984. — С. 35-49.
50. Плисс Г.Б. Биотестирование канцерогенов // *Экология и рак* / Под ред. А.И. Быкореза и др. — Киев: Наук. думка. — 1985. — С. 198-218.
51. Плисс Г.Б. Химиопрофилактика злокачественных новообразований // *Профилактика профессионального рака (составитель В.Б.Смулевич).* — М.: Профиздат. — 2004. — С. 179-188.
52. Плисс Г.Б., Забежинский М.А. Роль ленинградских и московских школ в развитии прикладных и фундаментальных разработок по профилактике рака // *Уральский мед. журн.* — 2008. — № 11. — С. 17-19.
53. Практические и научные основы профилактики канцерогенных воздействий / Под ред. Н.П. Напалкова, Г.Б. Плисса, П.П. Дикуну. — Л.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. — 1984.
54. Семиглазов В.Ф., Плисс Г.Б. Научно-исследовательский институт онкологии им. профессора Н.Н. Петрова. СПб.: НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова. — 2009.
55. Соленова Л.Г. Эпидемиологические исследования и профилактика рака // *Первичная профилактика рака* — 2007. — Вып. 2 (6). — С. 3-6.
56. Сорок лет деятельности Ленинградского института онкологии Министерства здравоохранения СССР. 1926-1966. — Л.: Медицина. — 1966.
57. Чаклин А.В. Организационно-методическая и научно-консультативная работа Института онкологии АМН СССР // *Тридцать лет деятельности Института онкологии Академии медицинских наук СССР. 1926-1956* / Под ред. А.И. Сереброва, С.А. Холдина, А.В. Чаклина. — Л.: Институт онкологии АМН СССР. — 1956. — С. 62-69.
58. Шабад Л.М. Об исследованиях лаборатории экспериментальной онкологии по этиологии, патогенезу и профилактике опухолей // *Тридцать лет деятельности Института онкологии Академии медицинских наук СССР. 1926-1956* / Под ред. А.И. Сереброва, С.А. Холдина, А.В. Чаклина. — Л.: Институт онкологии АМН СССР. — 1956.
59. Шабад Л.М. Мои учителя и ученики. — Алма-Ата: «Казхстан». — 1990.
60. Шабад Л.М., Дикун П.П. Загрязнение атмосферного воздуха канцерогенным веществом 3,4-бензпиреном. — Л.: Медгиз. — 1959.
61. Эпштейн А.А. Опыт противораковой борьбы в Ленинграде // *Десять лет деятельности Ленинградского онкологического института. 1926-1936* / Под ред. Н.Н. Петрова, С.А. Холдина. — Л.: Медгиз. — 1938. — С. 432-442.
62. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A. et al. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen // *Biochim. Biophys. Acta — Bioenergetics.* — 2006. — Vol.1757. — P. 573-589.
63. Belogubova E.V., Ulibina Y.M., Suvorova I.K. et al. Combined CYP1A1/GSTM1 at-risk genotypes are overrepresented in squamous cell lung carcinoma patients but underrepresented in elderly tumor-free subjects // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 132. — P. 327-331.
64. Bespalov V.G., Alexandrov V.A., Limarenko A.Yu. et al. Chemoprevention of mammary, cervix and nervous system carcinogenesis in animals using cultured Panax ginseng drugs and preliminary clinical trials in patients with precancerous lesions of the esophagus and endometrium // *J. Korean Med. Sci.* — 2001. — Vol. 16 (Suppl.). — P. 42-53.
65. Bogdanova N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G. et al. PALB2 mutations in German and Russian patients with bilateral breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2011. — Vol. 126. — P. 545-50.
66. Chekmariova E.V., Sokolenko A.P., Buslov K.G. et al. CHEK2 1100delC mutation is frequent among Russian breast cancer patients // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2006. — Vol. 100. — P. 99-102.
67. Dikun P.P., Ermilov V.B., Shendrikova I.A. Some approach to prevention of endogenous formation of N-Nitrosamines in humans / *IARC Sci. Publ. No. 105.* — Lyon: IARC, 1991. — P. 552-557.
68. Imyanitov E.N., Cornelisse C.J., Devilee P. Searching for susceptibility alleles: emphasis on bilateral breast cancer // *Int. J. Cancer.* — 2007. — Vol. 121. — P. 921-923.
69. Kuligina E., Reiner A., Imyanitov E.N., Begg C.B. Evaluating cancer epidemiologic risk factors using multiple primary malignancies // *Epidemiology.* — 2010. — Vol. 21. — P. 366-372.
70. Likhachev A.J., Beniashvili D.S., Bykov V.V. et al. Biomarkers of individual susceptibility to carcinogens: application for biological monitoring // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* — 1993. — Vol. 65. — P. 155-158.
71. Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Preobrazhenskaya E.V. et al. High prevalence and breast cancer predisposing role of the BLM c.1642 C>T (Q548X) mutation in Russia // *Int. J. Cancer.* — 2012 (in press).
72. Sokolenko A.P., Mitiushkina N.V., Buslov K.G. et al. High frequency of BRCA1 5382insC mutation in Russian breast cancer patients // *Eur. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 42. — P. 1380-1384.
73. Tyndyk M.L., Zabezhinski M.A., Bykov V.J. et al. Individual values of excretion of benzo(a)pyrene metabolites and susceptibility to its carcinogenic effect in rats // *Cancer Lett.* — 1994. — Vol. 78. — P. 163-170.

Поступила в редакцию 09.10.2012 г.