

УДК 616 – 006

**ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ СТРУКТУРЫ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ  
В КЛЕТКАХ ПОД ВЛИЯНИЕМ РАКОВОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ  
И ИХ ВОССТАНОВЛЕНИИ ПОД ВЛИЯНИЕМ СРЕДСТВ,  
НЕ ОБЛАДАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

© В.А. Мартынов

*Martynov V.A. About changes of structure and biochemical parameters in crates under the influence of cancerous transformation and their restoration under the influence of means without antitumorous activity. The quantitative and qualitative changes of parameters of manufacture of fibers, ferments and other substances in crates under the influence of transformation are established. The influence of substances without antitumorous activity on cancerous crates with the purpose of restoration at them of normal biochemical processes and parameters is shown.*

Проблема раковых заболеваний в силу их тяжести для человека и неоднозначности результатов заболевания и лечения для организма, несмотря на современные методы, безусловно, является одной из важнейших в медицине. Однако рак невозможно успешно лечить, не познав биологию изменений биохимических процессов в раковой клетке, трансформации здоровых клеток в раковые. Исследование биологии раковых клеток, в особенности генома таких клеток, проводится как молекулярно-биологическими, так и цитогенетическими методами. Много внимания в последние годы уделяется изучению реакций поверхности раковой клетки, их способности к инвазивному росту и метастазированию, взаимодействию опухолевых клеток с различными системами организма, вопросам эмбрионального происхождения белков такой клетки, ответственных за ее трансформацию. Важно отметить, что одно из главных условий возникновения рака, – это усиление деления клеток; клетки, утратившие способность к делению, вообще не превращаются в раковые клетки. В организме, по причине воздействия различных канцерогенных факторов, происходит усиление пролиферативной активности у нормальных клеток, ускоряется их деление и поэтому создаются условия для постоянного образования небольших количеств раковых клеток, даже у самых здоровых людей. Таким образом, между канцерогенезом и длительной и интенсивной пролиферацией существует, как правило, положительная корреляция. Любую клеточную систему характеризуют три состояния: время удвоения, потенциальное время удвоения и клеточные потери. Эти факторы у нормальных и опухолевых клеток различны. Стадии пролиферации во многом зависят от клеточных циклов. При опухолевом процессе на эти циклы влияет множество факторов: трофические факторы, например, гипоксия, накопление вокруг опухоли токсических продуктов ее же распада, велико значение иммунологических и гормональных влияний. Большое количество исследований проведено в отношении различных стадий развития опухоли. Существует ряд исследова-

ний, в которых утверждается, что начальная стадия – инициация, выражающаяся в опухолевой трансформации, сменяется последующей стадией – промоцией, т. е. размножением трансформированных клеток, и прогрессией – ростом опухоли и ее злокачественности. При этом начальная стадия протекает очень быстро, в течение нескольких часов или суток после хронического, а иногда однократного воздействия канцерогенов. Быстротечность и неувовимость инициации свидетельствует о скачкообразном развитии опухоли. Другие исследования говорят о продолжительном формировании опухоли через 4 последовательно сменяющие друг друга стадии морфогенеза: под влиянием различных агентов диффузной неравномерной гиперплазии, очаговых пролифератов, доброкачественных и, наконец, злокачественных опухолей. Причем начальные, вторая и третья стадии обратимы. При этом могут быть созданы условия, методы, агенты, препятствующие не только возникновению опухоли на стадии трансформации клеток, но и ее росту, даже когда имеется уже развившийся опухолевый зачаток [1].

Рядом исследователей, например В.М. Дильманом [2], поддерживается мысль об эмбриональном пути происхождения опухолевых клеток ввиду схожести их внутриклеточных процессов под воздействием онкогенов. Эмбриональные клетки осуществляют секрецию особых инсулиноподобных гормонов, которые действуют на ту же клетку, которая их выделяет. Это явление назвали аутокринной секрецией, а инсулиноподобные гормоны – аутогормонами. Синтез аутогормонов осуществляют гены, относящиеся к классу онкогенов. Онкогены имеются в каждой нормальной клетке и способны превратить ее в раковую. Многие клетки неэндокринных тканей продуцируют аутогормоны в течение всей жизни организма. При появлении эндокринных желез, аутокринная секреция прекращается или уменьшается путем блокирования эмбриональных генов. Предполагается, что при злокачественной трансформации клетки происходит дублирование эмбриональных генов. Эмбриональные гены необходимы

также для энергетического обеспечения клетки. Было установлено, что активация онкогенов ведет к злокачественной трансформации клетки. Например, вирус саркомы Рауса содержит 4 гена, один из которых вызывает трансформацию клетки, его назвали онкоген. Когда в нормальной клетке обнаружили тот же ген, то он получил название – протоонкоген. Предполагается, что некоторые вирусы забрали в свою структуру определенные клеточные гены, которые выполняют роль вирусных онкогенов, когда вирусы попадают в клетку и встраиваются в их геном. Было открыто несколько десятков онкогенов, а также онкобелки – продукты деятельности онкогенов. Причем было выдвинуто предположение, что именно онкобелки превращают нормальную клетку в раковую. Онкогены и онкобелки действуют внутри клетки, а трансформирующий фактор роста – вне клетки, и действует на нее через рецепторы, расположенные на наружной мембране. Именно трансформирующий фактор роста (ТФР) включает изменения, ведущие к трансформации клетки, а онкогены и онкобелки обеспечивают условия появления и проявления ТФР. Так, добавление ТФР из среды, где растут клетки саркомы, в среду, где были клетки соединительной ткани, вызывало их трансформацию. В реальных условиях постоянного действия онкогенов также постоянно выделялся бы ТФР, и трансформация клетки носила бы устойчивый характер. Схема трансформации имеет три этапа: активация протоонкогена, выявление онкобелка, появление ТФР. Оказалось, что химические и биологические свойства ТФР, выделяемого саркомой человека, сходны с факторами роста тромбоцитов. В этом случае онкобелок может выполнять функцию фактора роста, т. е. обеспечить транспорт питательных и строительных веществ. Таким образом, ТФР превращает клетку в свое прошлое состояние, когда она была эмбриональной. С помощью антител к рецепторам ТФР можно их заблокировать, и размножение раковой клетки должно приостановиться. Например, антитела к рецептору эпидермального фактора роста блокируют онкологическую активность фактора роста саркомы. Чтобы клетка прижилась в чужих тканях, необходима выработка хорионического гонадотропина. Эксперименты показали, что его нейтрализация также тормозит рост злокачественной опухоли.

Несмотря на то, что исследователи по-разному трактуют значение того или иного фактора для раковой трансформации клетки, в настоящее время все они сходятся во мнении, что опухолевые клетки появляются в результате перерождения здоровых клеток под влиянием канцерогенов, отдельных вирусов, мутаций, свободных радикалов, регуляторных нарушений и других воздействий, принимая эти воздействия как первопричину раковой трансформации. Утверждается, что эти воздействия нарушают работу организма и его клеток, что приводит к их перерождению. Автор также в целом поддерживает эти взгляды. Вместе с тем, по нашему мнению, нельзя признать эти воздействия как первопричину перерождения клеток, они всего лишь дают толчок для этих изменений. Причиной же перерождения, как это ни парадоксально, являются сами клетки, точнее проявление их адаптивных реакций в виде самоизоляции от регулирования со стороны орга-

низма в ответ на длительное воздействие. Е.В. Груntenko [3] справедливо отметил, что клетка становится злокачественной, когда она поставлена в такие условия, которые близки к изоляции. В результате адаптивной реакции, чтобы сохранить свое существование и целостность, клетки снижают свою восприимчивость к регулированию со стороны организма. Это позволяет им поначалу избежать тех последствий, которые влечет за собой ослабление внутриклеточных синтезов у здоровых клеток, усилить аутосинтетические процессы, т. е. сосредоточиться, прежде всего, на поддержании воспроизводства своих внутриклеточных структур, постепенно снижая выработку функциональных белков. Этот процесс перемены синтезов постепенно закрепляется в клетке, и она по причине их большей эффективности для нее уже не может сама вернуться в исходное состояние. По мере их перерождения, они полностью выходят из-под контроля организма, что является для них благом, а для организма представляет серьезную угрозу. Через несколько поколений они уже полностью трансформируются в злокачественные раковые клетки, когда в них происходит полное вытеснение производства функциональных белков для нужд организма и протекают только одни аутосинтетические процессы, что вызывает их дальнейшее бурное деление и разрастание в опухоль. В связи с этим возникновение процесса трансформации клеток можно рассматривать как результат естественной метаболической перестройки клетки в ответ на внешние и внутренние воздействия и условия, вызывающие длительную и непрерывную стимуляцию клеточного деления, происходящего при сокращении митотического цикла клеток и, особенно, периода G 1 [4]. Характерно, что некоторые специализированные ферменты, принимающие участие в функции нормальных тканей (аргиназа, каталаза, цитохромоксидаза, цитохром С, эстераза), в опухолях отсутствуют или их активность очень низка. Это же относится к АТФазе и АТФсинтетазе, когда активность первой резко увеличивается, а второй – резко снижается. Некоторые опухоли имеют даже митохондрии с недостатком одного или двух компонентов дыхательной цепи с дефицитом ферментов крови. Кроме того, увеличивается отношение цГМФ к цАМФ, гуанилатциклаз к аденилатциклазам, цГМФ-зависимых протеинкиназ к цАМФ – зависимым протеинкиназам. При этом цАМФ участвуют в фосфорилировании белков, отвечающих за специализированные функции дифференцированной клетки, а цГМФ – в фосфорилировании белков, участвующих в пролиферации. Поэтому можно отметить, что многочисленные изменения в активно пролиферирующих клетках не являются ведущими в опухолевой трансформации и в малигнизации, а служат функциональным отражением и сопутствующим фоном реакций исполнительного аппарата клетки в ответ на регулирующие пролиферацию сигналы и изменение окружающей ее среды. При длительной интенсивной пролиферации повышается количество аномалий клеточного деления как в нормальных, так и в опухолевых тканях. Электронная плотность клеток и части их органелл (митохондрий, ядерного матрикса, цитозоля) обычно снижается в состоянии активной пролиферации. Объемы ядра, ядрышек и ядерно-цитоплазматическое отношение часто значи-

тельно увеличиваются. Возрастает количество пор в ядерной мембране. Понижена степень конденсации хроматина. Расширяются эндоплазматические цистерны и, соответственно, уменьшается число связанных рибосом и увеличивается количество свободных рибосом. Размеры полисом сокращаются. Пониженное содержание гранулярной сети в эмбриональных, регенерирующих и других тканях с интенсивным делением клеток отражает от закономерный факт, что их клетки заняты собственным воспроизводством в большей степени, чем выполнением специализированных функций для удовлетворения внеклеточного функционального запроса в данный момент. Претерпевают изменения и митохондрии: матрикс светлеет, часто объем их возрастает, количество крист уменьшается, содержание осmioфильных гранул повышается. Относительно быстро истощается компенсаторный резерв окислительного фосфорилирования и становится невозможным его эффективное функционирование в связи с низким напряжением кислорода и по другим причинам. Митохондрии клеток быстро пролиферирующих тканей по сравнению с неделящимися более чувствительны к повреждению в различных неблагоприятных для клеток условиях. Важно обратить внимание на то, что в клетках, длительное время ускоренно размножающихся, уменьшается число специализированных выростов и выпячиваний плазматической мембраны, содержащих различные рецепторные комплексы на гормоны белковой природы, антигены, гормональные регуляторы и др. Этот признак является морфологическим отражением утраты клеткой многих поверхностных глюко- и протеоконъюгатов, падения чувствительности делящейся клетки к внешним регуляторным влияниям. Происходит относительная «регуляторная глухота», снижение чувствительности ко многим гормонам белковой природы, действующим на уровне внешней стороны плазматической мембраны. Средняя картина морфологической перестройки клетки в связи с длительной интенсификацией деления характеризуется сокращением количества и объема мембранных структур, выполняющих специализированные функции в интересах целого организма, и одновременно усилением структур, непосредственно связанных с функцией деления. Клетка морфологически упрощается и становится более похожей на независимо существующий одноклеточный организм. Проявляется зависимость степени дифференцировки от продолжительности периода – G<sub>1</sub> интерфазы. Укорочение или удлинение данного периода сопровождалось соответственно пролиферацией, или дифференцировкой. Могут ли сохраняться те многообразные изменения в клетках, которые возникают при длительной стимуляции пролиферации, в случае снятия такой стимуляции? Морфологическое упрощение и редукция метаболических путей, навязанные клеткам длительно сохраняющейся стимуляцией к ускоренному делению, становятся настолько привычными, что клеткам уже невыгодно возвращаться к исходному состоянию. Соответствующие локусы генома недерепрессируются и не реализуют свою информацию, и при многократном повторении этой ситуации на уровне регуляторных генов может закрепиться их постоянная репрессия. Таким образом, может происходить фиксирование на уровне генетиче-

ской регуляции происшедших изменений метаболизма и дифференцированного состояния, хорошо соответствующего ускоренному ритму деления клеток. Поэтому снятие внешнего стимула к усилению пролиферации в этих условиях не снимает ускоренный ритм деления. В конечном итоге это приводит к уменьшению компенсаторного резерва внутриклеточных систем, к гипотрофии и гипоплазии структур, ответственных за дифференцировку.

Анализ раковой трансформации клеток и развития опухоли показывает, что условия, способствующие возникновению рака, и силы противодействия ему со стороны организма почти равны. И все-таки со стороны организма существует небольшой перевес, который позволяет ему ликвидировать тысячи возникающих ежедневно трансформированных клеток, не позволяя им развиться в опухоль. Но этот незначительный перевес защитных сил организма может оказаться недостаточным даже в результате небольших отклонений от нормы в экологии, генетическом аппарате клеток и регуляторных процессах взаимодействия целого организма и его клеток. Этот факт свидетельствует о возможностях применения точечных избирательных воздействий на процессы раковой трансформации клеток для восстановления защитных сил организма, регуляторных взаимоотношений организма и клеток, устранения генетических повреждений, а также исключения экологических факторов, хотя бы даже сменой местожительства больного, предупреждения трансформации клеток, активизации процесса восстановления популяции здоровых клеток из популяции злокачественных клеток за счет факторов, способствующих дифференцировке клеток. В этом направлении, которое в той или иной степени затрагивается рядом исследователей в их работах по онкологии и биологии раковой клетки, получены определенные теоретические и практические результаты. В то же время в научной литературе отсутствует стройное изложение обобщенной совокупной информации об этих результатах. Поэтому мы, не ставя в работе задачу подробного исследования самого процесса трансформации клеток или последующих стадий формирования опухоли, предпринимая попытку обобщить отдельные достигнутые результаты исследований в указанном направлении, в том числе результаты, полученные в других биологических и медицинских науках, прямо не связанных с онкологией и не принимавшихся во внимание в качестве способов и методов воздействия на раковые клетки.

Выше мы рассмотрели отдельные изменения в нормальных клетках после их трансформирования в раковые клетки, чтобы показать предложенный механизм трансформации как процесс адаптации клеток. Предположительно, и борьба с опухолью должна заключаться в возвращении раковой клетке утраченных ей функций за счет восстановления, по крайней мере, большинства параметров, показателей, отношений между этими параметрами и показателями биосинтетических процессов. В связи с этим более подробно и конкретно покажем выявленные в исследованиях изменения биохимических процессов в раковой клетке, а также рассмотрим возможности восстановления здоровых функций у раковых клеток, предупреждения раковой трансформации здоровых клеток.

Важнейшее значение при онкологическом заболевании имеют факторы питания. Это стало ясно после того, как было установлено значение жиров, холестерина, преобладания процессов их утилизации над глюкозой, недостатка витаминов, растительной пищи, избытка сладостей, солений и копченостей в рационах питания, которые способствуют раковой трансформации здоровых клеток. Эта точка зрения стала общепризнанной и поддерживается многими авторами [5; 1 и др.].

Среди перечисленных факторов важное место занимает холестерин, так как он является главным элементом построения мембран клеток. Особенно он необходим ускоренно делящимся клеткам опухолей. Поэтому его разумное ограничение в пище тормозит скорость их деления. Помимо пищи поставщиком холестерина в организме являются запасы жира. Под влиянием холестерина и жира происходит увеличение чувствительности тромбоцитов к агрегирующему влиянию коллагена, что способствует росту колоний опухолевых клеток, снижению функций мембраносвязанных ферментов, усилению перекисного окисления липидов и увеличению супероксидных радикалов, блокировке рецепторов на клеточной мембране, что в целом ослабляет регулирующее влияние организма на клетки, угнетает активность Т-лимфоцитов в части снижения реакции бласттрансформации и их деления, уменьшает выработку интерлейкина-2. Также по различным слоям одновременно увеличивается вязкость и текучесть мембран клетки. В то же время надо помнить, что сверхвысокий и сверхнизкий уровень холестерина и жира в равной степени способствуют развитию рака.

Давно известно, что сладости – враг здоровью, и поэтому желательно полностью исключить их из пищи, или, по крайней мере, максимально ограничить их потребление. А лучше всего употреблять небольшие количества меда. Это связано с тем, что сладости поставляют в организм большие количества глюкозы – основного энергетического элемента деления клеток, и кроме того, сладости способствуют ускоренному накоплению в организме жиров, главным образом в виде липопротеидов очень низкой и низкой плотности (ЛОНП и ЛНП) и холестерина. Также стимулируется выработка инсулина, который, в свою очередь, активизирует механизмы транспорта глюкозы в клетки. Процесс этот сопровождается уменьшением количества рецепторов инсулина на иммунокомпетентных клетках, стимулированием секреции соматомединов – мощных факторов роста клеток и значительным увеличением мощности анаэробного бескислородного гликолиза. В результате усиления анаэробного процесса в опухолевых клетках и близлежащих тканях накапливается молочная кислота, снимается рН, что ведет к усилению активности ферментов распада и снижению активности многих ферментов синтеза. Анаэробный процесс также сопровождается появлением  $\beta$ -оксимасляной, ацетоуксусной кислот и затем продукта их распада – ацетона, который поражает здоровые ткани всего организма и подавляет его иммунитет [2]. Другим отрицательным моментом является то, что инсулин облегчает проникновение ионов  $Ca^{2+}$  в клетки, что активизирует фермент фосфодиэстеразу, которым блокируется выработка клеточного регулятора цАМФ. Та-

ким образом, избыток в пище сладостей (сахар, варенье, пирожное) и холестерина (рыбная икра, желтки яиц, сало, сметана, сливочное масло) приводит к возрастанию риска заболеть раком.

Потребление с пищей больших или неумеренных количеств соли, солений и копченостей ведет к снижению рН клеток, падению мембранного потенциала, ослаблению работы ионных каналов, инактивации фермента АТФазы, повышению концентрации ионов  $Na^+$ , гипокалиемии, что ослабляет функциональную связь клеток с организмом и работу самих клеток. Поэтому необходимо воздерживаться от употребления пересоленной пищи.

Большое значение в профилактике рака имеет растительная пища. Такие овощи как лук, капуста, шпинат, яблоки и другие весьма эффективно связывают и выводят из организма канцерогенные вещества, холестерин и понижают уровень ЛОНП и ЛНП [6]. Органические кислоты в составе фруктов и овощей являются субстратами окисления и активируют энергетические процессы по основному пути – окислительному фосфорилированию. Отмечается, что употребление ежедневно 35 граммов растительных волокон (пектины, гемицеллюлоза, лигнин и другие) с пищей в несколько раз снижало частоту возникновения рака. Важное достоинство растительной пищи также в незначительном содержании жиров и холестерина.

Среди витаминов профилактическим действием, направленным против развития раковых клеток, обладают витамины С, Е, Р, А ( $\beta$ -каротин). Эти витамины, а также ряд других веществ: антидиабетиков и антиоксидантов (фенформин, дибунол, селен и др.) уменьшают количество сахара в крови, устраняют вредное влияние кислородных радикалов, перекисей водорода и липидов, формальдегида на структуры клеток. В результате повышается репарруемость ДНК, снижается число мутаций. В последнее время установлено положительное влияние витаминов на иммунную систему организма, в частности, витамин А примерно в полтора раза усиливает защитные функции моноцитов, способствует правильному созреванию клеток эпителия, а витамин Е препятствует повреждению мембран и ДНК. Витамины содержатся во многих продуктах растительного и животного происхождения. Витамина С много в лимонах и шиповнике, Е – в зелени, растительных маслах и шиповнике, А – в моркови и печени, Р – в различных овощах, селена – в твороге [7]. Активный антиоксидант содержится в листьях шалфея. Отмечается антимуtagenное действие хлорофилла растений. Имеются сообщения об антиканцерогенном действии кефира и яичных белков. В то же время в организме есть своя система обезвреживания кислородных радикалов ферментом супероксиддисмутазы, который вносит основной вклад в защиту структур клеток от различных повреждений. Но немалое значение имеет и диета, и это мы выше показали.

Можно отметить следующие продукты, способные при рациональной диете повысить сопротивляемость организма к онкологическим заболеваниям: нежирное мясо отварное, каши, овощи, фрукты, соки, растительное масло. Следует ограничивать потребление сливочного масла, сметаны, фруктов с высоким содержанием сахара, например, винограда. И не рекомендуется

включать в пищу такие продукты, как рыбная икра, желтки яиц, сало, мясные отвары, сладости, соленья, копчености, острые блюда. Среди продуктов, которые целесообразно ежедневно включать в диету при реабилитации больных, отметим кефир, сок моркови и свеклы, сок лимона, обезжиренный творог. Правильная диета играет важную роль в предупреждении рака и его реабилитации.

Также существуют медицинские препараты, оказывающие определенное регулирующее воздействие на раковые клетки, способствующие восстановлению их взаимосвязи с организмом, дифференцировку. Все они давно известны и успешно применяются для лечения различных заболеваний, но для лечения рака не применялись, так как прямо не обладают противоопухолевой активностью. Они не уничтожают раковые клетки, как это делает большинство известных ныне противоопухолевых средств, а способствуют перестройке их взаимоотношений с организмом для придания популяции раковых клеток здоровых функций.

Остановимся, во-первых, на важнейшем клеточном регуляторе – цАМФ, который регулирует пролиферативную активность клеток. При раке отмечается снижение аденилатциклаза и цАМФ, в результате которого появляется сигнал к «ускоренной пролиферации». При постоянно низком уровне цАМФ сигналы к ускоренной пролиферации становятся непрерывными. Это ведет к ослаблению регулирующего влияния организма на гетеросинтетические процессы в клетках, возрастает их автономность от организма. В литературе отмечается [7; 8], что в эксперименте под влиянием цАМФ происходит восстановление здоровых функций у популяции раковых клеток, перестраиваются их внутриклеточные отношения, восстанавливается контактное торможение, так что они становятся неотличимыми от нормальных клеток. Правда, это все наблюдается в эксперименте с культурой клеток. Ряд средств, такие, к примеру, как салбутамол, усиливают  $\beta_2$ -адренергическую связь, разблокируют рецепторы этой связи и поднимают содержание цАМФ в 1,5–3 раза. Гидролиз цАМФ осуществляет фермент фосфодиэстераза, блокада которого кофеином, теофеллином, теоброминном и другими повышает и стабильно поддерживает высокий уровень цАМФ. Также важное значение имеет блокада ионных каналов кальция, который активирует фосфодиэстеразу, и ниже мы на этом остановимся чуть подробнее.

Показателем дифференцировки клеток может служить отношение цАМФ / цГМФ. Чем оно выше, тем выше уровень дифференцировки и, соответственно, ниже уровень пролиферативной активности клеток. Помимо указанных выше средств повышения цАМФ, есть средства для понижения уровня цГМФ. Понижают уровень цГМФ фентоламен, тропafen и другие средства.

Для того чтобы клетки опухоли не страдали от голода и переуплотнения, они передвигаются по организму вместе с кровью или прорастают в соседние ткани, то есть метастазируют. Оказалось, что этому способствует выработка гормона гипофиза – хорионического гонадотропина. При иммунологической нейтрализации этого гормона рост опухоли в эксперименте существенно тормозится [2]. Понижает выработку этого гормона водный экстракт воровейника лекарст-

венного, а также некоторые другие препараты, например: бисекурин, нон-овлон, которые известны как средства для прерывания беременности. Эффективной может быть блокада гормона эпифиза – мелатонина, который контролирует образование гонадотропина. Выработка эпифизом мелатонина существенно зависит от времени года, и летом, когда дни длиннее, его вырабатывается больше, чем зимой [9].

В клетках опухолей различными исследователями отмечается снижение содержания калия и падение МП – мембранного потенциала. В здоровых клетках работа ионных каналов сопровождается циклами роста и падения МП. В раковых же клетках вследствие ряда факторов, таких как изменение проницаемости мембран клетки и ионных каналов, изменение соотношения адено-, -холино-, -инсулинорецепторов, их количества и средства к физиологически активным веществам, МП постоянно снижен, а гиперполяризация, которая тормозит деление клеток, отсутствует. Следовательно, между низким МП и активной пролиферацией клеток имеется прямая связь.

Восстановление нормы калия и МП возможно путем, во-первых, повышения калия в клетках приемом аспаркама, во-вторых, блокадой выработки альдостерона, который понижает уровень калия в клетках, – спиронолактоном, и, в-третьих, блокадой рецепторов, с которыми взаимодействует ацетилхолин, вызывающий падение МП, с помощью бекарбона, беллагина, экстракта красавки и других.

Важнейшее значение имеет поддержание стабильного кислото-щелочного равновесия в организме. В опухолевых клетках отмечается смещение реакций в кислую сторону и снижение pH, вызванное активным образованием больших количеств молочной кислоты. Для большинства ферментов, активирующих синтез специализированных белков, оптимум их реакции находится в слабощелочной (pH = 7 – 8) или нейтральной (pH = 7) реакции. И, наоборот, ферменты распада (кислые гидролизы, лизосомы, протеазы) имеют оптимум при кислой реакции среды. Благодаря этому, происходит потеря клеткой специализированных функций, переключение биосинтетических процессов на внутриклеточный пластический обмен веществ, необходимых для деления клетки. Ускоренное деление и кислая среда вызывают упрощение клеточного метаболизма, приводят к использованию менее энергоемких метаболических путей. Например, распад нуклеиновых кислот происходит до мононуклеотидов, а не до оснований, равно как и в синтезе их теперь участвуют блоки готовых нуклеотидов без предварительного синтеза их оснований, то есть осуществляется переход к утилизации высокомолекулярных недорасщепленных субстратов. Клетка словно бы атрофирует ненужные ей теперь метаболические реакции и закрепляет сложившиеся процессы в виде порочных патологических кругов [4]. Возвращения реакций в щелочную сторону можно достичь переходом к щелочной диете, то есть с большими количествами растительной пищи, сократив при этом потребление продуктов животного происхождения, а также приемом препаратов: магния окиси или натрия гидрокарбоната.

Большой интерес вызывает вопрос о влиянии на раковую трансформацию кислородного голодания ор-

ганизма, тканей и клеток. Раковые клетки усиленно потребляют кислород и испытывают его острый дефицит. В результате, как мы и показали, усиливаются процессы анаэробного гликолиза и вырабатываются токсические вещества, увеличивающие разрывы связей в ДНК и мутации. А это ведет к повышению возможностей раковых клеток адаптироваться к химиотерапевтическим средствам. Кроме того, эти продукты разрушают близлежащие к опухоли здоровые ткани, и образуется своего рода защитный слой из убитых клеток, который предохраняет опухоль от действия иммунных сил организма. Следовательно, проблема увеличения доставки кислорода к опухоли и в целом всему организму – важнейшая проблема предупреждения рака и реабилитации онкобольных. Здесь может быть несколько путей решения: во-первых, большее потребление железа с овощами или использование медицинских препаратов, витамина В12, которые усиливают рост гемоглобина, во-вторых, длительные ежедневные небольшие физические нагрузки на свежем воздухе, которые уменьшают кислородную стоимость работ, улучшают кровоснабжение, увеличивают количество митохондрий, повышают устойчивость гипоталамо-гипофизарной системы, делают клеточные рецепторы более чувствительными к адреналину, активируют аденилатциклазу и цАМФ, в-третьих, пребывание несколько раз в году на высоте не выше примерно 2000 метров над уровнем моря или в барокамере, что усиливает приспособительные реакции организма больного к действию гипоксии: повышение содержания креатинфосфаты, креатинкиназы, усиление поглощения кислорода легкими, возрастание кислородной емкости организма, количества эритроцитов, гемоглобина, миоглобина, митохондрий, активности окислительных ферментов, синтеза многих ферментов: НАД Н2, сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы, цитохрома С, АТФазы, активность которых в опухолевых клетках очень низка, в-четвертых, диета из продуктов, содержащих много субстратов окисления: янтарную, яблочную, лимонную, щавелевую, щавелево-уксусную, фумаровую и  $\alpha$ -кетоглутаровую кислоты, или синтетически полученный яблочно-кислый уксус, что способно в 2–3 раза усиливать рост тканевого дыхания, и, наконец, в-пятых, кислородная терапия [10–12].

При раке отмечается повышение в крови концентрации соматомединов – мощных факторов роста клеток. Известно, что раковые клетки обладают собственным механизмом стимулирования роста и деления (так называемый трансформирующий фактор роста). Предполагается, что соматомедины усиливают этот механизм. Блокируют рост соматомединов некоторые антидиабетические препараты, например фенформин [2].

При раке усиливается склонность тромбоцитов к агрегации, в результате которой в кровь поступает не только нормальный тромбоцитарный фактор роста, но и трансформирующий фактор роста тромбоцитарного происхождения, который способствует увеличению риска появления метастазов при явлении агрегации. Аспирин, дипиридамол или простаглицлин снижают способность тромбоцитов к агрегации и, возможно, к метастазированию опухоли.

Ранее мы показали усиление анаэробного гликолиза в раковых клетках. В этом велика роль фермента

лактатдегидрогеназы (ЛДГ), точнее ее изоферментов ЛДГ1 ... ЛДГ5. За усиление аэробного, т. е. с участием кислорода, пути гликолиза отвечает изофермент ЛДГ1, а анаэробного – ЛДГ5. Блокируя ЛДГ5 и, наоборот, усиливая ЛДГ1, можно, на наш взгляд, усилить нормальные энергетические процессы в клетках и существенно снизить процессы анаэробного гликолиза.

Важное значение в снижении пролиферативной активности клеток может иметь блокирование ферментов распада белков, в частности трипсина, который специфически действует на рецепторы, отвечающие за передачу сигналов деления в клетку. Механизм его действия в следующем. На мембране клеток имеются рецепторы, которые связываются с растительными веществами – агглютинидами, вызывающими склеивание клеток. Для действия этих веществ рецепторы открываются только в фазе митоза – деления клеток. Таким образом, между делением клеток и открытием рецепторов существует прямая связь. Но это у здоровых клеток. При раковой трансформации эти рецепторы перераспределяются и скучиваются на отдельных участках; они постоянно открыты для действия агглютининов; в отличие от нормальных клеток, где открытое и закрытое состояние рецепторов чередуется. Исследования показали, что обработка покоящихся клеток трипсином открывало рецепторы и вызывало деление. Это связано с тем, что трипсин понижает уровень цАМФ. Блокируя трипсин препаратом пантрипин, возможно восстановить уровень цАМФ и снять ускоренную пролиферацию. Также отмечается блокирующее трипсин действие некоторых веществ, содержащихся в бобовых культурах: фасоле, сое, нуте.

В раковых клетках, как мы и отметили, происходит перераспределение рецепторов. Часть рецепторов блокируется, другие же, напротив, находятся в постоянно открытом состоянии для действия регулирующих ускоренную пролиферацию веществ. Часто заблокированными бывают те рецепторы, через которые организм оказывает регулирующее влияние на клетки. Вот почему разблокирование рецепторов имеет важное значение. В литературе отмечается негативное влияние гиперхолестеринемии и гиперинсулинемии на клеточные мембраны и их блокирующее влияние на рецепторы (Дильман). В частности, страдают от этого иммунные клетки: лимфоциты, макрофаги и другие. Устранить блокаду можно диетой, понижающей уровень холестерина, жирных кислот, сахара, содержащую большое количество антиоксидантов, физические нагрузки и некоторые медикаментозные средства, о чем выше уже сказано.

При раке возможно увеличение ионов  $Ca^{2+}$  в клетках и их снижение в крови. Это ведет к снижению активности фермента  $K^+$ ,  $Na^+$  АТФазы и вызывает снижение МП. Внешний, т. е. в крови,  $Ca^{2+}$ , напротив, активирует фермент и повышает МП. Приемом верапамилла снижается поступление ионов  $Ca^{2+}$  в клетки, а приемом кальция глюконата повышается его содержание в крови, что позволит обеспечить нормальное соотношение ионов  $Ca^{2+}$  и уровень МП.

Существенным фактором, влияющим на раковую трансформацию, можно считать ускоренную стабилизацию (смыкание) ассоциированных субчастиц рибосом под влиянием ионов магния, кальция, марганца и

др., которые увеличивают ошибки кодирования рибосомального аппарата. Например, изменение концентрации магния с 1,0 до 2,0 увеличило ошибки кодирования в три раза. Напротив, ионы калия, натрия противодействуют стабилизации субчастиц рибосомы [4]. Поэтому может оказаться весьма перспективной нормализация ионного гомеостаза и, в частности, соотношения одно- и двухвалентных катионов. Кроме того, двухвалентные металлы участвуют в проявлении полной активности таких ферментов распада как оксидоредуктазы, гидролазы и лиазы.

Определенный эффект могла бы иметь блокада некоторых витаминов роста. Блокада фолиевой кислоты применяется и ныне в практике лечения некоторых опухолей, но теория подсказывает, что можно ожидать положительных результатов от блокады рибофлавина и оротовой кислоты.

В некоторых случаях отмечается изменение баланса выработки некоторых гормонов, в частности щитовидной железы и гипофиза. Поэтому может оказаться целесообразным применение антиструмина и мерказолила.

Защиту организма от переродившихся клеток осуществляет иммунная система организма, и задача повышения ее активности вышла сегодня на передний план. Перспективной выглядит искусственная стимуляция лимфоцитов, выведенных из организма, в среде с активатором иммунных клеток интерлейкином-2, что показало высокую эффективность, разблокированных от опухолевого воздействия, защитных сил организма (Т-киллеров, макрофагов, моноцитов и др.). Неспособность подавлять рост опухоли вызвана не ослаблением иммунитета в целом, а только подавлением самой опухоли активности противоопухолевого иммунитета. Вероятно, опухоль вырабатывает вещества, угнетающие иммунитет, такие, например, как простагландины. В результате их действия у онкобольных отмечается снижение выработки интерферона и интерлейкина-2. Кроме того, при раке выработка Т-супрессоров, блокирующих размножение Т-лимфоцитов, наступает под влиянием опухолевых клеток столь рано, что иммунная система просто не успевает приступить к массивной атаке на опухоль. Среди известных ныне стимуляторов иммунной системы отметим такие препараты как тимозин, Т-активин, тималин, тиморин, декарин, интерферон. Выработку простагландинов, угнетающих опухолевый иммунитет, блокирует аспирин или индометацин. Выше мы отмечали иммуностимулирующее действие некоторых витаминов.

Также, на наш взгляд, целесообразно проводить энтеросорбцию, т. е. очищение желудочных соков и, соответственно, крови от токсического действия опухоли при помощи активированного угля. Энтеросорбция значительно понижает уровень холестерина и жирных кислот, восстанавливает состав и функции мембран, устраняет повреждения митохондрий и ядер клеток и в экспериментах продляет жизнь животным на 30–40 %. Прием угля проводят в течение 10 дней с последующим месячным перерывом [12].

Мы рассмотрели ряд воздействий, теоретически приводящих к профилактике рака, улучшению реабилитации больных после традиционного лечения, торможению развития опухолевого процесса и даже воз-

можной его реверсии. В то же время важно особо отметить, что представленный в работе материал не является методикой, которую можно применять для лечения онкологических заболеваний, тем более это касается комплексного применения лекарственных средств. Мы только предполагаем, что средства, направленные на восстановление параметров и соотношений белков, ферментов, других веществ, которые есть у нормальных клеток, способны вернуть раковым клеткам функции, присущие здоровым клеткам. Необходимы серьезные исследования комплексного (именно комплексного, так как отдельные воздействия либо не приведут к желаемым результатам, либо эффект будет незначительным и нестойким) применения перечисленных выше средств, расчет доз лекарственных средств и т. п., т. е. выполнить значительный объем теоретических и экспериментальных исследований в этом направлении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чаклин А.В. Проблема века. 2-е изд., дораб. и доп. М.: Знание, 1990. 240 с.
2. Дильман В.М. Большие биологические часы. Введение в интегральную медицину. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Знание, 1986. 256 с.
3. Грунтенко Е.В. Что нам стоит многоклеточность. Новосибирск: Наука, 1985.
4. Акоев И.Г. Биофизика познает рак. М.: Наука, 1987. 160 с.
5. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л.: Медицина, 1987. 288 с.
6. Боевко И.Л. Овощи и фрукты. Воронеж: Центр-Чернозем. кн. изд-во, 1976.
7. Виленчик М.М. Биологические проблемы старения и долголетия. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Знание, 1987. 224 с.
8. Парнес В.А. Онковирусы. М.: Наука, 1986. 176 с.
9. Стровес Е.А. Биологическая химия. М.: Высш. шк., 1986.
10. Фролькис В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни. Л.: Наука, 1988. 239 с.
11. Фролькис В.В. Физиологические механизмы старения // Физиологические механизмы старения / Под ред. Д.Ф. Чеботарева. Л., 1982. С. 187-197.
12. Фролькис В.В. Старение и биологические возможности организма. М.: Наука, 1975.
13. Берштейн Л. Гормонально-метаболическая профилактика рака // Мед. газ. 1998. 21 авг. С. 12-13.
14. Балткис Я.Я., Фатеев В.А. Взаимодействие лекарственных веществ (фармакотерапевтические аспекты). М.: Медицина, 1991. 304 с.
15. Васильев Ю.М., Гельфанд И.М. Взаимодействие нормальных и неопластических клеток со средой. М.: Наука, 1981.
16. Генетический полиморфизм локуса генома человека, содержащего гены факторов некроза опухолей / М.А. Судомоина, А.Н. Бойко, Р.Л. Турецкая и др. // Докл. РАН. 1995. Т. 343. № 3. С. 119-122.
17. Георгиев Г.П. Как нормальная клетка превращается в опухолевую // Соросов. образоват. журн. 1999. № 4. С. 17-22.
18. Георгиев Г.П. Молекулярно-генетические подходы к терапии рака // Вестн. РАН. 1998. Т. 68. № 6. С. 400-404.
19. Грицман Ю.Я. Беседы врача-онколога. М.: Знание, 1988. 176 с.
20. Епифанова О.И., Терских В.В., Полуновский В.А. Покоящиеся клетки. М.: Наука, 1983.
21. Ефето К.А., Арутюнян М.В. Агрегация иммуноглобулинов человека в норме и при злокачественной опухоли желудка // Биофизика. 1995. Т. 40. Вып. 1. С. 54-59.
22. Зеленин К.Н. Возникновение и развитие химиотерапии // Соросов. образоват. журн. 2001. Т. 7. № 5. С. 23-28.
23. Зуева Е. Природа лечит опухоли // Мед. газ. 1996. 2 окт. С. 6.
24. Казубская Т.П., Гарькавец Р.Ф. Генетический анализ и разработка принципов прогнозирования злокачественных опухолей в семьях больных раком желудка и первично множественными злокачественными новообразованиями // Генетика. 1995. Т. 31. № 3. С. 410-414.
25. Камшилов М.М. Эволюция биосферы. 3-е изд. М.: Наука, 256 с.
26. Клименков А.А., Патютко Ю.И., Губина Г.И. Опухоли желудка. М.: Медицина, 1988.
27. Коблаков В.А. Химические вещества и рак // Биология. 1997. Июль (№ 23). С. 4. (Прил. к газ. «Первое сентября»).

28. *Мякитюк А.Д.* Канцерогенные вещества // Химия. 1996. Сент. (№ 35). С. 2. (Прил. к газ. «Первое сентября»).
29. Ненасыщенность липидов крови у больных раком молочной железы / Л.Б. Корман, С.Л. Потапов, В.И. Шамаев, С.А. Зеликович // Изв. РАН. Сер. Биология. 1995. № 1. С. 19-24.
30. *Переводчикова Н.И.* Клиническая химиотерапия опухолевых заболеваний. М.: Медицина, 1976.
31. Повышение чувствительности опухолевых клеток к циклофосфану в результате ударно-волнового воздействия / И.И. Мостикин, В.П. Николин, В.С. Тесленко и др. // Докл. РАН. 1995. Т. 342. № 2. С. 262-264.
32. *Попова Н.А.* Модели экспериментальной онкологии // Соросов. образоват. журн. 2000. Т. 6. № 8. С. 33-38.
33. *Рабинович А.М.* Фитотерапия против рака // Экология и жизнь. 2001. № 5. С. 78-80.
34. Рак прямой кишки / Под ред. В.Д. Федорова. М.: Медицина, 1979. 317 с.
35. *Сидорченков В.О.* Ректостат – новое слово в онкологии // Наука в России. 1998. № 21. Март – апр. С. 28-33.
36. *Ставровская А.А.* Опухолевая клетка в обороне // Соросов. образоват. журн. 2001. Т. 7. № 7. С. 17-23.
37. *Федоров В.Д.* Рак прямой кишки. М.: Медицина, 1979.
38. Фталоцианины как фотосенсибилизаторы второго поколения для фотодинамической терапии опухолевых заболеваний: спектроскопия, флуоресценция и поглощение / А.В. Агранская, М.Г. Гальперин, А.В. Жарина, Е.Б. Черняева // Изв. РАН. Сер. Физ. 1995. Т. 59. № 6. С. 144-150.
39. *Хадден Д.* Иммуноterapia рака // Мед. газ. 1998. 9 сент. С. 6.
40. *Чечилова С.* Раковое наследство // Здоровье. 2000. № 9. С. 52-53.
41. *Шамов Н.* Серповидноклеточная анемия // Мед. газ. 1998. 31 июля. С. 10.
42. *Яковлев Н.Н.* Живое и среда: Молекулярные и функциональные основы приспособления организма к условиям среды. Л.: Наука, 1986. 175 с.

Поступила в редакцию 19 декабря 2002 г.