

## Рак – проблемы, надежды.

BY VETERINĀRĀRSTS ON 02.02.2014 IN PUBLIKĀCIJAS

### Рак – проблемы, надежды.

Не имея возможности ответить на вопрос о происхождении жизни из „косного вещества” биология и физика находятся в трудном положении, пытаясь увязать множество статистических данных в стройную картину мира взаимосвязанных событий и явлений. Хотя великий Пастер, опережая время, формулировал „живое как продукт живого” и оперируя установленным фактом существования симметричной и диссимметричной материей, вместе с П. Кюри сформулировали фундаментальный закон о том, что если вещество не поляризует свет, то оно не может быть живым. Но не наоборот. Любая биологическая единица, например клетка, способна к поляризации электромагнитных колебаний, в частности света. Из свойств диссимметрии вытекает, что например, молекулы всех аминокислот могут быть только левыми, а сахара только правыми и эти новые качества биологической материи позволяют разрабатывать перспективные методы борьбы с злокачественными опухолями. Но всему этому предшествовала длинная история формирования биологического материала, как основы жизни. На заре появления первых биологических структур вопрос о жизни и смерти принципиальным образом не стоял. Сегодня возможность бессмертия, как нечто данное эволюцией или Богом, тоже пока не поднимается. Но, на то, что смерть может быть продуктом эволюции, обращали внимание такие умы как А. Шопенгауэр, А. Вейсман. Вся эта буря мыслительной деятельности вращается вокруг одного парадоксального факта – бессмертия бактерий. У них нет процедуры старения и при нормальных условиях жизни они бессмертны. Так это считается биологами на сегодняшний день ( лаур. Ноб. премии П. Митчел, академик В.Скулачёв и др.). Бактерии размножаются простым делением и не имеют внутренних органел- ядер, митохондрий, трубочек, центриолей и т.д. И, самое интересное, что гены у них представлены циклической ДНК и весь геном замкнут в кольцо. Нет ни конца ни начала. Чтобы получить копию, фермент белок садится на кольцо и по кругу делает полную копию кольца. Он это прекрасно умеет делать. Ни каких ошибок, полную копию. Так было очень давно. « Но когда-то кто-то, с верху или с низу, с силой или с лаской разорвал кольцо » ( А.Акопян — \*Поэзия ДНК\*). И наряду с простейшими клетками – прокариотами, появились ядерные клетки — эукариоты, клетки являющиеся основой всего смертного животного мира. Произошёл великий переход от бессмертия и невозможности за счёт изменения генетического материала при делении к эволюции – к возможности приспосабливаться к внешним условиям. Очень всем знакомый факт. В Библии первородным грехом как раз и считается приобретение смертности с возможностью дальнейшего совершенствования через разные механизмы, включая и древо познания. Адам и Ева потеряли бессмертие, приобретя путь познания. А половое размножение всего лишь производное механизма эволюции, её инструмент, и грехом не

является. Так вот всё бы было ничего, но механизм считывания по непонятным причинам остался такой же, только оказалось, что фермент- белок не умеет считывать концы разорванной ДНК. И он их игнорирует, отбрасывает. Поэтому каждое деление приводит к недорепликации и геном становится всё короче и короче. В конце концов наступает момент, когда считывание становится не возможным и наступает неминуемая, запрограммируемая процедурой репликации смерть. Итак, разрыв ДНК, потеря бессмертности и, через возможность физического разрушения — приобретение механизма сохранения популяции от самоуничтожения. А это уже почти готовый ответ на вопрос, почему животные болеют раком, хотя причины злокачественных заболеваний у домашних животных гораздо сложнее, чем у диких. Здесь уже уместно обсуждение категорий душевной субстанции. Ведь сегодня на вопрос, что является объектом эволюционирования в человеке, до сих пор нет ясного ответа. Почему за миллиарды лет этот механизм не изменился, а может быть по чьей воле? Но зато появилось кое-что другое. Появились болезни и заповеди, автоматически регулирующие опасные отклонения на эволюционном пути развития. Среди них онкология занимает отдельное место во всём своём многообразии проявлений. Дело в том, что прогрессирующие раковые клетки умудряются вырабатывать собственный фермент для наращивания потерянного при делении кусочка теломеры, не имеющего генетического смысла, но возвращающего клетке бессмертность. Больше того, это не изобретение раковых клеток. Этой способностью обладают нормальные клетки на ранней стадии развития эмбриона. Потом они под действием другого фермента белка теряют эту способность. А в планы раковых клеток это не входит. Они были созданы для другого. Но, то, что раковые клетки не имеют, ни чего нового, а используют только видоизменённые материал и программы организма, очень важно. Чтобы победить рак или обрести бессмертность — нового создавать не надо, в организме уже всё есть. Для упрощения под определением „раковые” будем подразумевать все злокачественные клетки. Среди некоторых гипотез возникновения рака интересное место занимает трофобластическая теория (трофобласт — слой ранней плаценты). Она основывается на общности ферментов клеток плаценты и клеток рака. То есть у эмбриональных клеток и злокачественных образований одинаковые онкогены. И клетки плаценты и опухолевые клетки одинаково влияют в культуре лимфоцитов на распознавание чужих клеток и образование лимфоцитов киллеров. Эта материальная и программная общность позволила создать целый ряд новых препаратов и методик для борьбы с раком под общим определением – биологические средства и методы.

Жизнь животного и человека начинается с одной единственной клетки — оплодотворённой яйцеклетки. Деление (пролиферация) этой клетки приводит к образованию двух новых клеток, следующее деление к четырём, потом 8, 16 и т.д. Результатом этого процесса становится живой организм, состоящий из 10 триллионов клеток. При делении одна из клеток считается материнской и остаётся в неактивном

состоянии как биологический резерв. При делении клеток необходимо, чтобы все генетические коды материнской клетки правильно были скопированы в дочерние клетки. Считается, что при нормальном процессе копирования происходит несоответствие копии примерно 60 знаков на 60 миллиардов. Это тот допустимый запас изменения строительного материала, которое помогает животному или человеку эволюционизировать в изменяющихся внешних условиях. Эти мутации являются залогом эволюции. Но кроме этих изменений белков, в генах происходят мутации под воздействием внешних факторов. По мнению биологов в день их насчитывается до 25000. Мощная система контроля за повреждением генетического материала позволяет с помощью механизма репарации восстанавливать нанесённые повреждения. Но часть из них остаётся и накапливается. В целом за год стволовая клетка может накопить до 20 мутаций. Остальные клетки имея короткий срок жизни успевают умереть до того что бы стать злокачественными. По определению, чтобы стать злокачественной, клетка обязательно должна как минимум (это касается клеток крови) иметь нарушенный контроль деления и нарушенную систему контроля за взрослением клетки. На пример при хроническом миелолейкозе костный мозг переполняет перепроизводство зрелых кровяных клеток. Но о злокачественной форме можно говорить лишь на следующей стадии – острого хронического миелолейкоза, когда клетки уже теряют способность взрослеть. Раковые клетки могут только делится и функционально не дифференцируются. При разных видах рака необходим разный набор мутаций генов. Это: бессмертность, бесконтрольность разрушения окружающие ткани, способность обеспечения себя кровеносной системой, экспрессия роста, блокировка апоптоза (программируемой смерти, а этих программ больше десяти), способности к метастазированию. В здоровом организме это всё под контролируемые функции. К счастью из общего количества генов -350000- только пару сотен являются вовлечёнными в эти процессы поэтому и называются протоонкогенами. Необходимый набор мутаций клетки приобретают, с учётом метаболизма у животных от 8 месяцев до 3 лет, у людей от 6 лет до 8 лет. Так как этот срок превышает срок жизненного цикла всех клеток, кроме стволовых, то вопросы диагностики, профилактики и лечения онкопатологии должны исходить из того что генетический материал как здоровый так и мутированный, способный накапливать изменения, или наоборот, выстреливать в виде болезни, определяющий источник болезни, находится в стволовых клетках. Поэтому все методы направленные на уничтожение больных клеток могут носить только вспомогательную роль, или в тяжелых случаях паллиативную, продлевая жизнь. Кардинально решить ситуацию они не в состоянии. Операции часто необходимы для спасения животного от продуктов интоксикации самой опухоли. Но это не средство против рака. Больше того, при оперативном вмешательстве происходит резкий сдвиг метаболических процессов в сторону катаболизма, что усугубляет закисленность организма, приобретённого от самой опухоли. Вторая проблема — это гарантированное метастазирование, если не будут приняты соответствующие методы. То есть, если просто вырезать опухоль и провести

стандартную послеоперационную терапию, то это ускоренный путь к смерти животного, через ускоренный процесс метастазирования. Очень интересна гипотеза связанная с ролью митохондрий в клетках. Гипотетически они представляются инородными биологическими включениями, попавшие в наши клетки много веков назад, но удачно сложившейся симбиоз работает до сих пор. Но особенность их в том, что они могут, теоретически, проявлять самостоятельность, благодаря тому что у них есть и энергетическое обеспечение, и своя ДНК, и возможность транспорта. Поэтому связь митохондрий из разрушенных клеток на процессы метастазирования привлекает внимания учёных.

Стандартная химиотерапия для животных, с учётом разности скорости деления нормальных и раковых клеток, способна раньше уничтожить первые. Статистический расчёт, включающий в себя скорость деления и рост злокачественных клеток и здоровых, дифференциальную разницу действия на них химиопрепаратов, даёт результат не в пользу здоровых. Как один из вариантов успешного применения химиотерапии, является постоянное обновление собственных стволовых клеток, но при этом необходимо решать ряд других важных проблем. Кроме этого есть ещё нюансы. Надо иметь в виду что опухоль является совокупностью клеток со многими и разными мутациями. И это обстоятельство помогает раковым клеткам бороться с химиотерапией. Например, цисплатин использует системы транспорта питания клеток. Но раковые клетки благодаря новым мутациям отключают эти транспортные пути. При этом химия в больную клетку не попадает, а в здоровую — да. 5- фторурацил, чтобы стать активным претерпевает модификации под действием клеточных ферментов. Если гены этих ферментов мутируют, то лекарство будет не эффективным, а для нормальных — смертельным. Циклофосфамид и мелфалан повреждают ДНК. Но мутированная система репарации ДНК усиливает её эффективность, благодаря тому, что в клетке имеется несколько систем репарации и развиваются только те, которые нужны как раз больной клетке. Винбластин, доксорубицин — успевают откачиваться новыми ферментами из клетки до того, как они её разрушат. Эта функция работает в нормальной клетке для защиты ее от ядов. Метотрексат инактивирует ферменты в клетке, на что она в ответ резко увеличивает его производство. Важным моментом здесь является то, что при большой скорости мутаций среди миллиарда клеток в опухоли найдутся клетки с мутациями к лучевой, химиотерапии, гипертермии, ФДМ. Самое неприятное, что раковые клетки не мутируют в ответ на воздействие, а имеют эти мутации ещё до воздействия. При всём этом, для положительных результатов при проведении химиотерапии, необходимо проведение протокола проверки резистентности организма на препараты. Он включает в себя около 20 исследований на ответные реакции, занимает время и достаточно дорог.

Отдельное место занимает гормонотерапия. Некоторые виды рака имеют гормонозависимый характер, степень которого определяется гистохимическим анализом,

который делается из пораженной ткани. Например, при повышенном эстрогенном фоне при раке молочных желёз с успехом применяются препараты гормонотерапии. Но при наличии мутированного гена экспрессии HER-2 гормонотерапия просто не успевает за скоростью процессов и становится мало эффективной. К тому же у животных гистохимия не делается. Некоторые литературные источники описывают все опухоли молочных желёз как гормонозависимые, что вызывает определённые сомнения, исходя из философских предпосылок необходимости многообразия онкопатологий. Препараты гормонотерапии достаточно дорогие, кроме остеопороза особого вреда не наносят, но время можно потерять. Поэтому гормонотерапию лучше грамотно использовать совместно другими методами.

Сегодняшняя медицина предлагает несколько новых направлений к подходу лечения опухолей. Это геноспецифическая терапия. Примером его может служить препарат Гливек для хронического миелолейкоза. Он конкретно блокирует белок фактора роста кровяных клеток, мутированный из-за перекрёстного слипания двух хромосом. Но, к сожалению, к каждому мутированному белку трудно создать свой антител и, к сожалению, это дорого. Второе направление - это использование моноклональных антител. Например, Ритуксан, препарат для лечения фолликулярной лимфомы, который был получен с использованием раковых клеток мышей. Это средство нацелено точно на белок находящийся на поверхности фолликулярной лимфомы. Причем этот белок не найден на поверхности кровяных стволовых клеток, поэтому препарат работает чётко избирательно. Но здесь трудность заключается в том, что надо иметь антитела индивидуально для разных больных, потому что рецепторные белки на лимфомных клетках у каждого больного могут различаться. Следующим успешным средством в борьбе с раком является управление метаболическим состоянием организма и коррекция сдвига кислотно-щелочного баланса внутриядерной среды, цитоплазмы и внешне клеточной среды, что связано с состоянием клеточных мембран. Этот метод целители использовали столетия назад, не зная его теоретической базы, не имея данных о влиянии препаратов и процедур на кислотно-щелочное состояние организма, поэтому часто получали неожиданный отрицательный результат. Полной теории взаимосвязи состояния клеточных мембран и метаболических процессов до сих пор нет, но в ряду учённых связанных с этой проблемой великие имена: Отто Варбург, Л. Пастер, Э Ревич Л. Кребтри. Одним из комбинированных вариантов может выступать использование природных растительных ядов — алколоидов. Во первых они обладают выраженным цитостатическим эффектом с возможной селективной направленностью между злокачественными и нормальными клетками. Достигается это за счёт сохраненных биологических структур в природном препарате и, за счёт этого, работе обратных связей. Кроме этого, при грамотном использовании щелочных свойств растительных препаратов удаётся регулировать узвимость мембран раковых клеток. Всё больше внимания уделяется использованию в терапии рака биологически активных препаратов (Тимоген, Римолан и другие),

изготовленных из тканей животного происхождения: тимуса, плаценты и др. Все методы могут дополнять друг друга, но главным является то, что подход к решению проблем онкопатологии должен быть комплексным. Без пользы бороться с опухолью, если серьёзно не относиться к ликвидации продуктов её распада. Состояние кишечника при онкологии имеет такое же значение, как и правильный выбор метод лечения. Применение антиоксидантов, витаминов, иммунных препаратов — должно быть тщательно взвешено. Так, например, при раке лёгких витамин А является положительным только на первых стадиях. При терминальной стадии он может провоцировать ускорение процессов. Совместное применение цитостатиков и антиоксидантов приводит к появлению качества резистентности у самих раковых клеток. Применение иммунных стимуляторов по определению: „давайте ударим по иммунной системе — она возбудится и накинется на опухоль” — в лучшем случае потеря времени и средств, в худшем опасно запуском новых неконтролируемых процессов. Речь может идти только о подтверждённых иммунных модуляторах с сохранёнными биологическими связями. Отдельно хочется сказать о положительной и отрицательной роли кислорода при онкологии. Дело в том, что на ранних стадиях злокачественные клетки не имея ещё своей кровеносной системы, осуществляют бескислородный гликолиз для обеспечения себя энергией. По-видимому, в этот момент усиленная оксигенация является разрушительной для раковых клеток. При терминальной стадии применение такого оксигената, как сукцинит натрия, повышает эффективность процессов связанных с плодотворной работой здоровых клеток, что так же является показателем к применению. Роль свободных радикалов на жизнь клеток огромна, но это требует отдельного разговора. На сегодняшний день единственным залогом успеха является индивидуальный подход. Но зато при терпеливом, тщательном выполнении требований к каждой ступеньке трудной борьбы с болезнью, используя грамотно комплексный подход к лечению, решаются сложные задачи ремиссии опухоли, продления жизни при нормальном самочувствии даже при таких серьёзных видах рака, как остеосаркомы.

Основными методами диагностики онкопатологии в настоящее время в практике ветеринарного врача являются: биопсия для гистологии, морфология клеток крови. Обычно эти анализы берут когда гром уже прогремел. Диагностика с использованием специфических онкомаркеров в ветеринарии практически не применяется. В настоящее время на базе ветеринарной клиники SIA “KAVET” и иммунологической лаборатории SIA “RRC” апробирован и внедряется метод ранней диагностики наличия малигнизированных в организме клеток – « ОНКОТЕСТ-2». Метод запатентован на Украине, в США, в России, в Латвии (2007 г.). Сущность метода заключается в том, что перерожденные клетки, являющиеся по своей природе генетическими мутантами, начинают считывать информацию с участков ДНК, которые в норме заблокированы белковыми молекулами – гистонами. При злокачественном перерождении клеток гистоны (белки) отсоединяются от участка ДНК, несущего не характерную для данного организма

информацию, в клетке связываются с ионами кальция и попадают в кровь, образуя кальций-белковые комплексы (КБК). То есть уже на ранних этапах клетки-мутанты выделяют в кровь КБК. К сожалению, с помощью данного теста нет возможности определить локализацию и специфику опухоли. Вместе с тем, уже на ранней стадии заболевания он выявляет группу риска, что позволяет провести дальнейшее более тщательное обследование и своевременно начать комплексную терапию с использованием природных иммуномодуляторов.

В заключение хочется отметить важность общности материальной базы, программ управления и вопросов эволюции, жизни и бессмертия. Путь совершенствования использует смертность, как механизм контроля над приобретением критических мутаций, которые в течении короткого срока могут уничтожить популяцию. Это путь жёсткий по отношению к индивиду, но гуманный по отношению к популяции. Смерть является неотъемлемой частью эволюционного пути. Но на сегодняшний день приспособляемость к изменяющимся условиям уже потеряла смысл, так как это компенсируется техническими достижениями. Последние тысячи лет существования животного мира и человека не показали разницы в аналитической и творческой деятельности. В физическом отношении даже наблюдается регресс. Тогда о какой эволюции на сегодня может идти речь? Джо Фрезер в книге „Золотая ветвь” описал самое маленькое из животных наделённых человеком душой. Это черепаха в восточных религиях. Так и напрашивается вопрос — неужели с разрывом ДНК больше в качестве изменения биологической единицы ничего не произошло. А может с потерей бессмертия, с разрывом ДНК осуществилось приобретение бессмертного субстрата- души, имеющей возможность совершенствоваться, и информативно копироваться в пространстве. Может и наличие души определяется по форме ДНК. Будущее покажет.