

Почему при раковом перерождении тканей, молчит иммунная система?

Эту статью я пишу по одной причине. Пора вернуть на свое место т.н. «паразитарщиков», и ... генетиков. Основная часть статьи взята из интернета, а мои комментарии выделены курсивом.

Начну сразу с комментария.

Ниже привожу научно обоснованную версию возможного добровольного заблуждения целого научного направления... Нет сомнения в том, что и этот путь вполне обоснован и оправдан, но до поры до времени... Практические результаты от проделанного титанического труда в онкологии почти равны нулю. Опять же не в плане изучения генетического аппарата клетки, а в результатах лечения больных раком. Отсюда возникает резонный вопрос. По какому праву генетика присвоила себе роль ведомого в изучении этой страшной патологии?! Почему до сих пор не унимаются поклонники паразитов?! Достаточно мимолетного взгляда на положение дел в царстве онкологии, что бы понять. Следуя этой дорогой рак- ни когда не поддастся изучению и будет неизлечим! Даже человеку далекому от онкологии понятно, что к этой патологии нужен иной подход... Рак всем своим видом показывает, что он не такой как все... Почему же это общебиологическое явление изучают как рядовую устрицу? Или рак вообще как явление уводит исследователей в сторону, воздействуя с уровня биосферы или ноосферы? Или кому то это просто выгодно?... Как бы там ни было, но в рамках академической науки его изучение выглядит как образец косности мышления и слепое следование ложной научной парадигме. Или же это как раз тот случай: «...сь но не сдамся»!!! И так, что мы наизучали за последние столетия? Нобелевских и шнобелевских премий нараздавали сотни, а воз и ныне там. Почему так происходит? См. ниже.

Нобелевский лауреат Пауль Эрлих высказал предположение, что иммунная система способна защитить организм от опухолей. Развивая эту идею, Фрэнк Бёрнет выдвинул гипотезу иммунологического надзора по отношению к опухолям. Эта гипотеза несколько десятилетий не получала ни подтверждения, ни опровержения. *Однако от нобелевской премии его это не спасло ...* Относительно недавно Олд и Шрайбер показали, что организмы с иммунологической недостаточностью, в большей степени подвержены риску развития опухолей. Гипотезу иммунологического надзора часто рассматривают как интеллектуальную основу иммунологии опухолей, хотя она и не сыграла большой роли в разработке эффективных способов их иммунотерапии.

Важным научным достижением явилось понимание того, что опухолевые клетки могут индуцировать иммунитет.(!!!) *Здесь резонно задать вопрос. А инородное тело может индуцировать иммунитет?* Введенные в здоровый организм, они являются вакциной – но только против той самой опухоли, из которой они были выделены. Можно сказать, что практически невозможно подобрать из огромного множества опухолей две с одинаковыми антигенностями. *Поразительное открытие!!! Но об этом без всяких премий и истраченных сотен миллионов долларов писал кумир «паразитарщиков» проф. Невядомский, светлая ему память...* Предсказать, какая именно опухоль может развиваться у человека, и предугадать ее антигенные характеристики невозможно. *А задать правильный и простой вопрос, почему так происходит, нет ни сил, ни ума? Или желания думать? А ответ как мы знаем всегда на виду. Антигенные характеристики зависят от их структуры. Следовательно, эти структуры искажаются таким образом, что они совершенно не похожи на таковые сложившиеся за миллиарды лет... Мозаика клеточной мембраны, основанная на кластерном принципе при раке извращена только по одной простой причине. Молекулы –уроды(ксенобиотики) и измененная внешняя среда деформировали антигены таким образом, что их не могут идентифицировать свое родное живое вещество... Поляризация общая в раковой клетке правосторонняя, у здоровой левовращение. Заряд у раковой клетки отрицательный, у здоровой положительный. В нормальных клетках преобладают космодропные вещества, а в раковой хоатропные вещества, что роднит их с растительными*

клетками... Вот с чего надо начинать изучение различий между раковыми и здоровыми клетками на физическом уровне... А не искать различие раковых и обычных клеток на генетическом и биохимическом уровнях. При таком подходе становится ясным одно. Это фундаментальное отличие. А таковым может быть только нарушенная диссимметрия и анизотропия. А именно «разворот» молекул и кластеров в противоположную от нормы направление... Только нарушение условий жизни по разные стороны высокого энергетического забора под названием зеркальная симметрия, приводит к таким неразрешимым «загадкам»... Протективный (защищающий) иммунитет развивается только после профилактической иммунизации (до возникновения опухоли, и такая иммунизация пока возможна только в условиях эксперимента, когда здоровому животному пересаживают злокачественную опухоль от больного); если иммунизировать после возникновения опухоли (терапевтическая вакцинация), используя клетки, полученные из этой же опухоли, воспрепятствовать ее дальнейшему росту, увы, не удастся. Несмотря на четко установленные данные о существовании опухолеспецифических антигенов и вызываемого ими иммунного ответа, опухоли, как правило, продолжают свой рост.

В 1908 г. Пауль Эрлих обнаружил следующий парадоксальный факт. Животные, у которых уже существовала опухоль, оказались удивительно устойчивыми к имплантации (пересадке) второй опухоли — даже в том случае, если первая продолжала расти. Этот феномен получил название «сопутствующий иммунитет» и до настоящего времени не нашел полного объяснения. Это в принятой ложной парадигме... А по моей теории этот «парадокс» решается очень просто и логично. Каждый вид опухоли находится в своей пространственной сингонию, и его антигены соответствуют таковому. Поэтому они не пересекаются с другим видом опухоли и собственным организмом...

Сопутствующий иммунитет отражает два важных аспекта противоопухолевого иммунитета:

- 1) растущая первичная опухоль вызывает защитный противоопухолевый иммунный ответ;
- 2) этот ответ достаточен для элиминации вторичной опухоли, но влияния на опухоль, которая его индуцировала, не оказывает.

Был проведен простой эксперимент: опытной мыши от мыши, пораженной злокачественной опухолью, пересадили лоскут кожи и фрагмент опухоли. Несмотря на то, что в том и другом случае был аллогенный (от другого животного) трансплантат, кожный лоскут отторгся, а опухоль начала свой рост. Это позволило сделать важнейший вывод: опухоль обладает какими-то особыми свойствами, которые помогают ей избежать нормальной аллоспецифической реакции отторжения. Был также сделан важнейший вывод о существовании кардинальных отличий иммунного статуса организма до и после развития опухоли. Этот факт, подтверждает как ни какой другой, правоту моей теории. Опухоль обладает своими пространственными структурами и геометрией, не пересекающихся ни при каких условиях с родным организмом, и опухолями из этого же организма. Только поэтому в организме возможно сосуществование нескольких гистологических разновидностей рака. Иммунная система, будучи дериватом организма, не в состоянии идентифицировать пространственные девиации, которые мы называем раком... Не зная этого самого важного положения, можно столетиями копаться в деталях нелинейного устройства под названием живой организм, но так и не найти причины и мета «поломки» иммунной системы при раке... Итак, продолжим наблюдать за этими старателями...

С.А. Janeway и Р. Trovers показали, что варианты опухолевых клеток отбираются в организме, прежде всего, по множеству связанных с выживаемостью *in vivo* (внутри человека) свойств, в том числе важнейшему свойству опухолевых клеток — их иммунодепрессивной способности, осуществляемой путем защиты себя от эффекторных систем хозяина, неспецифически распознающих чужое с помощью макрофагов, нейтрофилов и натуральных киллеров (NK), путем секреции антигенов, которые подавляют специфический иммунный ответ. Такие опухолевые клетки не экспрессируют антигены тканевой совместимости 1-го класса, необходимые для распознавания их цитотоксическими CD8 Т-лимфоцитами. Известный феномен «ускользания» (escape) состоит в постоянной мутации опухолевых антигенов, когда в результате отбора сохраняются только те опухолевые клетки, которые способны меняться постоянно с большой скоростью, опережая реакции системы иммунитета. Генетическая нестабильность опухолевых клеток, их

гетерогенность обеспечивают раку чрезвычайную жизнестойкость. Частота генетических изменений в быстро метастазирующих опухолях в 5–7 раз выше, чем в неметастазирующих.

Кроме того, J. Bradley и J. McClaskey к феномену «ускользания» относят:

- маскировку опухолевых антигенов избытком антител или иммунных комплексов, вырабатываемых иммунной системой хозяина опухоли;
- снижение или полную блокаду Т-киллеров антителами иммунной системы хозяина опухоли к противоопухолевым антигенам;
- снижение «уровня презентации» опухолевых антигенов макрофагами, приводящее к угнетению продукции противоопухолевых цитокинов (ФНО, интерфероны и т.д.) макрофагами. *Вот так и ускользает рак от исследователей и будет еще «ускользать» столетиями! А в это время будут умирать в муках сотни миллионов ни в чем не повинных людей...*

Продолжим перечислять «феномены» описанные генетиками и молекулярными биологами. Еще в 50-е годы был описан феномен усиления опухолевого роста (enhancing), который состоит в защите антителами хозяина опухолевых клеток от действия иммунных Т-лимфоцитов. В результате такого отбора выжившие варианты опухолевых клеток, как правило, более резистентны к цитотоксическому действию активированных макрофагов, НК-клеток и Т-лимфоцитов. Опухолевые клетки приобретают селективные преимущества in vivo, развивая и используя для своей защиты против этих эффектов вполне адекватные и специфические механизмы (например, усиленный катаболизм перекиси водорода в ответ на его продукцию активированными макрофагами и нейтрофилами, а также выброс иммуносупрессора ПГЕ2 при контакте с НК-клетками и макрофагами).

Сегодня ни у кого не вызывает сомнений тот факт, что иммунные механизмы играют в организме важную роль задолго до появления клинически определяемой опухоли.

Выяснено, что опухоль формируется и растет под влиянием противоположно направленных, но не взаимоисключающих иммунных реакций. Динамика опухолевого роста определяется равновесием между факторами иммунного надзора, с одной стороны, и пробластомными факторами той же собственной иммунной системы, способствующими росту опухоли, — с другой. *Эти наблюдения и выводы только укрепляют меня в мысли, что противоположно направленные и не взаимоисключающие иммунные реакции, обусловлены только одним условием –иной геометрией этих структур. Однако продолжим...*

Феномен сложного механизма взаимодействия опухоли и организма ее хозяина был открыт в 1971 г. американским ученым Р. Преном.

В настоящее время различают три группы факторов, участвующих в развитии опухоли:

- 1) антибластомные (противоопухолевые — врожденные и приобретенные иммунологические механизмы уничтожения опухолевых клеток в организме человека);
- 2) иммунорезистентности (устойчивость опухоли, ее способность избегать или отражать атаки иммунной системы человека-хозяина опухоли);
- 3) пробластомные (способности иммунной системы усиливать рост опухоли за счет: а) оберегания роста злокачественной опухоли, при избирательном подавлении противоопухолевого иммунитета; б) механизмов стимуляции роста опухоли).

Иммунная система реагирует на появление опухолевой ткани и развивает нормальный иммунный ответ, направленный на уничтожение опухоли за счет работы компонентов (факторов) противоопухолевой защиты.

Противоопухолевые иммунные факторы:

I. Клеточные:

- 1) Т-лимфоциты-киллеры;
- 2) ЕК- и К-клетки;
- 3) активированные макрофаги;
- 4) гранулоциты.

II. Гуморальные:

- 1) специфические антитела;
- 2) интерлейкины-1 и 2;
- 3) фактор некроза опухолей (ФНО);
- 4) интерфероны.

Но развивающаяся опухоль постоянно ускользает от иммунного надзора за счет факторов иммунорезистентности опухоли. *А так ли это? Если мы зададим вопрос иначе. А не происходит ли «ускользание» опухоли от иммунного надзора по простой прозаической причине? Например, а что если опухоль находится в другой сингонии, чем окружающие ее ткани? Тогда эта загадка сразу теряет свою загадочность и переходит в разряд обычного закона развития опухоли. Для этого достаточно только одного- признать предложенную версию данного феномена -верной... Это истина. Обращаю внимание читателей на одни и те же слова постоянно навязываются в этой статье (читай парадигме). Это слова: УСКОЛЬЗАЕТ, ИЗБЕГАЕТ, ВОЗМОЖНО и ФЕНОМЕН. Что это? Или непонимание самого процесса, или...*

Иммунорезистентность опухоли обеспечивается:

- 1) слабой иммунногенностью опухолевых антигенов;
- 2) постоянной модификацией антигенов опухоли;
- 3) селекцией иммунологически устойчивых клеток;
- 4) потерей экспрессии антигенов системы HLA класса I;
- 5) выделением растворимых опухолевых антигенов;
- 6) экспрессией на поверхности опухолевых клеток и выбросом в межклеточное пространство рецепторов к различным цитокинам;
- 7) приобретением устойчивости к запрограммированной клеточной гибели за счет: потери рецептора к ФНО, появления на мембране молекулы FasL;
- 8) продукцией опухолевыми клетками ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО и т.д.

Более того, на определенном этапе развития опухоли иммунная система хозяина начинает выделять пробластомные (способствующие росту опухоли) факторы, которые: а) подавляют иммунитет; б) способствуют усилению роста опухоли.

Пробластомные факторы, подавляющие иммунитет:

1. Супрессивные вещества, продуцируемые лимфоцитами и макрофагами.
2. Блокирующие антитела.
3. Циркулирующие иммунные комплексы.
4. Простагландины ПГЕ2.
5. Интерлейкин-10.
6. Трансформирующий фактор роста бета (TGFbeta), подавляющий:
 - а) продукцию цитокинов (ИЛ-12);
 - б) созревание Т-киллеров;
 - в) экспрессию рецепторов к цитокинам.

Пробластомные факторы, усиливающие рост опухоли:

1. Фактор роста опухоли, продуцируемый макрофагами.
2. Интерлейкины-2 и 6.
3. Гамма-интерферон.
4. Фактор роста сосудистого эндотелия.
5. Иммунодефицитное состояние:
 - а) нарушение созревания Т-киллеров;
 - б) нарушение функции антиген-представляющих клеток.

Сложные механизмы взаимодействия злокачественной опухоли и иммунной системы хозяина опухоли

отражают важнейшую функцию иммунной системы — регулирование процессов регенерации и размножения клеток. Открытие этой важнейшей функции принадлежит выдающемуся ученому — профессору А.Г. Бабаевой. Возможно, что специфический иммунитет ответствен не за уничтожение злокачественных клеток, а за регуляцию их роста и развития. *Возможно уважаемые коллеги! Возможно...* Механизмы же неспецифической иммунной защиты, согласно последним данным, могут иметь решающее значение в предотвращении онкологических заболеваний. *Возможно...* Обычно опухоль возникает в тех участках тканей и органов, где в ходе регенерации наиболее интенсивно идет размножение клеток — в так называемых пролиферативных центрах роста. Здесь встречаются менее дифференцированные клетки (клетки-предшественники) и чаще появляются условия для развития клеточной дисплазии с последующей трансформацией в опухоль. Такие центры наблюдаются в периваскулярной ткани, в базальной зоне многослойного плоского эпителия, в криптах слизистых оболочек.

Формирование опухоли, или переход предопухолевых изменений в опухоль, изучено недостаточно. На основании экспериментальных данных можно предположить следующую схему развития опухоли:

- нарушение регенераторного процесса;
- предопухолевые изменения, характеризующиеся гиперплазией и дисплазией;
- возникающая стадийно малигнизация пролиферирующих клеток;
- возникновение опухолевого зачатка;
- прогрессия опухоли.

Превращение нормальной клетки в трансформированную — процесс многостадийный. *Это в принятой ложной парадигме. А в реальности он очень простой и понятный. Сначала, у тканей появляется мотивация к озлокачествлению, затем происходит фазовый переход этих тканей из здоровых сингоний, в кубические сингонии. Однако глубже в основе всего процесса малигнизации «лежат» нанокристаллы из кубических сингоний. В процессе озлокачествления опухоли происходит колонизация этих нанокристаллов. Потом этот процесс становится генерализованным и необратимым. Ниже приводятся причины вызывающие такую трансформацию. Они названы правильно, однако это не раскрывает сути самого процесса и не указывают на начальную точку малигнизации.*

1. Инициация. Почти каждая опухоль начинается с изменения ДНК в отдельной клетке. Этот генетический дефект может быть вызван канцерогенами, например канцерогенными веществами (в частности, компонентами табачного дыма), физическими факторами (УФ-излучение, рентгеновские лучи) или онкогенными вирусами. По-видимому, в течение человеческой жизни немалое число клеток организма из общего их числа 10^{14} претерпевает повреждение ДНК. Однако для инициации опухоли важна лишь активация протоонкогенов. Эти повреждения являются наиболее важным фактором, определяющим трансформацию соматической клетки в опухолевую. К инициации опухоли может привести и повреждение антионкогена (гена-онкосупрессора).

2. Промоция опухоли — это преимущественное размножение генетически измененных клеток. Такой процесс может длиться годами.

3. Прогрессия опухоли — это процессы размножения малигнизированных клеток, инвазии и метастазирования, ведущие к проявлению злокачественной опухоли.

Изучение злокачественных опухолей показывает, что на начальных этапах они растут и развиваются медленно. Наибольшая встречаемость различных форм рака отмечается после 40 лет. *В этом месте исследователи лукавят... В доступной мне литературе я не встречал материалов по изучению появления и развития истинных злокачественных опухолей in vivo и ex vivo... Моноклональные колонии в пробирке, моноклональные же опухоли на лабораторных животных — да. Истинные выросшие опухоли — нет. И тем более у человека. Я не однократно писал и буду писать, что привитые опухоли легко прививаются и легко лечатся. Они подобны протезу который легко одевается и так же легко снимается. Такие шаблонные методы исследования ни чего кроме затрат не приносят. Мы это видим... Надо изучать истинные выросшие злокачественные опухоли. А они судя по всему состоят не*

только из опухолевых клеток-хозяина... По большому счету раковый гомеостат это системное поражение соединительной ткани с локальным проявлением. Причем на поздних стадиях в раковом гомеостате по мере накопления комменсалов, сапрофитов, паразитов и коллаборационистов, самоорганизуется в сообщество способное существовать в организме неопределенно долго, если сам организм вдруг не начнет с ним «разбираться», или же опухоль своим объемом или локализацией не вызовет кровотечение, непроходимость или боль. Вот что надо изучать! Но продолжим «предполагать» почему все «ускользает»...

Можно предположить, что подобное явление не зависит от увеличения с возрастом частоты мутаций, так как по мере старения скорость деления клеток уменьшается, вероятность подобных ошибок падает. Есть предположение, что с возрастом снижается эффективность механизмов, разрушающих мутационно измененные клетки. При этом надо также учитывать и сопутствующее уменьшение количества стволовых клеток, снижение эффективности физиологического обновления — регенерации тканей, роль которого в процессе возникновения опухолей не ясна.

Период от возникновения до клинического установления диагноза занимает (предположительно) при плоскоклеточном раке легкого от 3 до 29 лет (в среднем 10,8 лет), при недифференцированном — от 3 до 46,6 лет (в среднем 15,9 лет), при аденокарциноме — от 2,4 до 40 лет (в среднем 18,5 лет).

Быстрорастущему раку толстой кишки от одной клетки до опухоли в 6 см нужно 6–8 лет, а медленнорастущему — около 50 лет. Можно предположить, что длительность развития опухоли связана с конкурентной борьбой клеток злокачественной опухоли и системами защиты хозяина опухоли. Как только опухоль нащупывает брешь в защите, она быстро прогрессирует.

Итак, существует «скрытый период» развития опухоли, который охватывает промежуток времени между иницированием канцерогенного процесса и клиническим обнаружением опухоли. *На этом месте стоит остановиться и надолго. Это вызвано одной причиной. В современной классификации нет нулевой стадии, которую не имеют возможности идентифицировать современные методы диагностики. Обусловлено это тем, что:*

- 1) Ложная парадигма порождает несовершенство методов диагностики и лечения.*
- 2) Маркеры и другие методы не в состоянии «отловить» состояние тканей в момент их мотивации к озлокачествлению.*
- 3) Современные методы не могут «засечь» появления злокачественных нанокристаллов и утрату жидкими и плотными средами организма диссимметрии и анизотропии.*
- 4) Современные методы диагностики не силах определить появление микрорака (злокачественного клона).*
- 5) Это все легко достижимо с помощью наших методик: Определения коэффициента анизотропии и диссимметрии с информационного уровня, жидких сред организма и кончая собственно тканями.*

Последовательные «многократные толчки», являющиеся ступенями канцерогенеза, происходят в течение первой части «скрытого периода». Он может длиться от нескольких лет до 3 или более десятилетий, в результате чего образуется первая неопластическая — злокачественная клетка. Второй период длится еще несколько месяцев или лет, составляя последний этап скрытого периода. В это время происходят митозы потомков этой клетки, и образуется клинически обнаруживаемое новообразование (злокачественный клон, состоящий приблизительно из 10⁹ клеток).

Установлено, что опухоль, развивающаяся (предположительно) из одной первичной клетки диаметром 10 микрон за время, требуемое для тридцати удвоений (делений), достигает условно диагностируемого размера, равного 1 см (злокачественный клон, состоящий приблизительно из 10⁹ клеток), — это тот

размер, когда опухоль доступна для клинической диагностики. Принято считать, что при весе злокачественной опухоли 1,5 кг происходит гибель больного. К этому времени осуществляется 40 удвоений (обычно максимальное время существования опухоли). То есть до появления первых признаков опухоль проживает большую часть времени — $\frac{3}{4}$ периода существования системы человек — злокачественная опухоль.

Темпы удвоения разных видов опухоли различны и зависят от целого ряда факторов, индивидуальных особенностей опухоли и организма, в том числе: локализации, вида опухоли, состояния иммунитета и психики (стрессовые ситуации), гормонального статуса (например, в период беременности), потребления необходимых пищевых и противоопухолевых ингредиентов.

10 млн. мутировавших клеток существуют в организме любого человека всегда, но под воздействием канцерогенных факторов их количество может увеличиваться, к примеру, в 10 раз и достигать 100 млн. Надо подчеркнуть, что мутации в генах вообще — это естественный процесс, без которого невозможно совершенствование, а главное — приспособление клетки, органа, организма в целом к постоянно меняющимся условиям среды. В общебиологическом плане мутации — это механизм изменчивости, который совместно с наследственностью обеспечивает, с одной стороны, сохранение, а с другой — развитие любого живого организма. И для осуществления возможностей развития в геноме каждой клетки имеется специфические так называемые гены-мутаторы, которые запускают механизм перестроек генома и при необходимости ускоряют их темп. Повреждение генов-мутаторов (например, гена BUB1) приводит к появлению большого числа клеток с генетическими аномалиями. Большинство из этих клеток гибнет либо сразу, либо претерпев несколько делений. Но мутация может дать клетке селективное преимущество, привести к увеличению частоты ее делений. Такая клетка становится родоначальником клона первичных раковых клеток. *Справка:* хромосомная нестабильность характерна для наследственных синдромов: анемии Фанкони, синдрома Блума и атаксии-телеангиоэктазии. Клинические наблюдения показывают, что при этих заболеваниях очень существенно (более чем в 100 раз) повышается риск развития злокачественных новообразований.

Как правило, возникновение опухоли связано с повреждением регуляторной системы, контролирующей рост и деление клеток. В генетическом аппарате клетки происходит активация протоонкогенов (их известно около ста, они отвечают за развитие и деление клеток), превращая их в онкогены (сверхактивные протоонкогены) — гены-стимуляторы. Активность онкогенов ведет к автономному и неконтролируемому росту опухоли за счет увеличения продукции стимулирующих факторов роста или рецепторов (кодируемых онкогенами), их воспринимающих. С позиций молекулярной генетики при активации протоонкогена происходят: генная амплификация (умножение количества копий гена), транслокация (подставка под мощный промотор) протоонкогенов, точковые мутации, реаранжировка, инсерции в нуклеотидных последовательностях этих генов.

Природой заложена защита в виде противовесов «антионкогенов» — генов-супрессоров. Эти антагонисты онкогенов отвечают за торможение клеточного роста, запуск процессов специализации клетки (превращение в нормальную зрелую) и последующую программируемую клеточную гибель. Гены-супрессоры кодируют цитокины, рецепторы к ним, передатчики сигналов, факторы транскрипции (деления), ферменты, ответственные за поддержание пространственной структуры ДНК, и т.д. Неуправляемый рост клеток невозможен без угнетения или полного выпадения функции генов-супрессоров. *Я преклоняюсь перед достижениями генетиков, но меня постоянно преследует мысль. Почему зная о наличии «второй половины» в живом веществе. Я имею ввиду левые (правые) белки в живом веществе, генетика в онкологии с завидным упорством (свойственной только паразитарщикам), не замечает их присутствие? Но вот кажется, что то сдвинулось и в их мировоззрении..*

В онкологии до последнего времени главенствовало представление об исключительно генетической природе рака (рак — болезнь генов, нет опухоли без того или иного повреждения генома). За последние

четверть века получено множество доказательств его справедливости. Установлено, что причиной возникновения опухоли и ее последующей прогрессии является накопление в клетках мутаций специфических генов (*см. выше*). Это приводит к изменению структуры соответствующих белков и, как следствие, либо к не адекватной обстановке стимуляции размножений клеток (активация онкогенов), либо к инактивации генов-супрессоров, тормозящих клеточное размножение, либо к сочетанию того и другого (чаще всего).

Согласно альтернативной (эпигенетической) точке зрения, до последнего времени весьма непопулярной, опухоль — результат не повреждения, а неправильной работы генов (рак — болезнь регуляции генов, болезнь дифференцировки), которая может быть обусловлена метилированием ДНК. Вполне очевидно, что относительный вклад генетических и эпигенетических факторов в конкретные формы опухолей варьирует в широких пределах. В этой связи следует заметить, что эпигенетическая регуляция не исчерпывается одним лишь метилированием ДНК, но включает и другие механизмы и компоненты хроматина, в частности белки с хромодоменом.

Недавние исследования привели, однако, к конвергенции этих, казалось бы, непримиримых позиций. Оказалось, что в канцерогенезе две составляющие — генетическая и эпигенетическая, причем относительный вклад каждой из них в конкретные формы опухолей человека варьирует в широких пределах. Гены-супрессоры и гены репарации в опухолях инактивированы в результате либо их повреждения, либо метилирования промоторов (в последнем случае имеет место «эпимутация» как эпигенетический эквивалент мутации, вызывающая те же функциональные последствия). Становится очевидным, что канцерогенами могут быть не только мутагены, но и другие факторы, воздействующие на клеточный метаболизм (в частности, на метилирование).

При канцерогенезе механизм метилирования ДНК существенно нарушается. Наблюдаемое при этом массовое метилирование CpG-островков (неметилированных в норме) обусловлено, по-видимому, не собственно реакцией *de novo*, а скорее механизмом спрединга, результаты активности которого закрепляются поддерживающим метилированием в ряду поколений опухолевых клеток.

Роль метилирования ДНК в патологии наиболее явно проступает в опухолевой трансформации, когда аберрантная и стабильная инактивация генов-супрессоров приводит к тому же эффекту, что и их физическое повреждение. Это явление было названо эпимутацией, т.е. эпигенетическим эквивалентом генетической мутации. Иногда применяют термин MAGI (*methylation-associated gene inactivation*). *Но постепенно в литературе мелькают сообщения, косвенно подтверждающие правоту моей теории канцерогенеза. Они описывают процесс изменения плоидности в ядре клетки, а на самом деле процесс перехода сингоний внутри кристаллических классов. И так.*

Параллельно с изменениями генов в перерождающихся клетках происходят геномные мутации — наследственные изменения, связанные с изменением генотипа. Явление кратного увеличения всего набора хромосом в клетке носит название полиплоидия. Полиплоидия была открыта в 1892 году русским ботаником И.И. Герасимовым у зеленой водоросли спирогиры. Оказалось, что подобное повышение содержания ДНК в клетках происходило в ответ на действие неблагоприятных факторов (нагревание, охлаждение, воздействие хлороформом) на водоросли и помогало водорослям выжить в сложных условиях. Очень интересен в этом контексте вывод, сделанный выдающимся генетиком профессором П.П. Иванищуком: «Приспособленность... к изменяющимся условиям... в значительной степени обеспечивается комбинативной изменчивостью, запас которой определяется числом хромосом». Профессор Г. Автандилов исследовал ядра опухолевых клеток и обнаружил закономерность, которую назвал «законом ступенчатой стадийности канцерогенеза». Согласно этому закону, каждая последующая стадия канцерогенеза отличается от предыдущей увеличением среднего содержания ДНК в ядрах клеток на одну единицу плоидности («код злокачественности»). В клетках нормальной ткани средние значения плоидности не превышают 2,4 с (с — единица плоидности), в клетках доброкачественных опухолей — 2,5–3,4 с. В процессе развития рака возникают пограничные, неинвазивные (не прорастающие в соседние ткани) новообразования, плоидность ядер клеток которых достигает 4,4 с. Опухоли, имеющие средние показатели

плоидности (свыше 4,5 с), становятся инфильтрирующими, с нарастающими признаками злокачественности (нарушением дифференцировки, резкой дезорганизацией пораженной ткани, прогрессирующим метастазированием), а также появлением новых биологических свойств. Это карциномы первой (4,5–5,4 с), второй (5,5–6,4 с), третьей (6,5–7,4 с) и четвертой (7,5 с и выше) степеней. Интересно, что полиплоидные клетки появляются как проявление полезной компенсаторно-приспособительной реакций в регенерирующих органах, например в печени.

Нельзя не заметить, что трансформация нормальных клеток в опухолевые может быть запущена постоянно имеющимися в окружающей среде и даже в самом организме факторами и «технически» представляет собой довольно сложный процесс, который трудно принять как случайный. Мутации происходят в строго определенных локусах, и не в одном гене, а в нескольких. Происходят до 7–10 генных изменений и череда геномных мутаций. Приобретение клеткой злокачественных свойств — результат взаимодействий онкогенов как минимум трех разновидностей: генов иммортализации, трансформации и промоции. Этот процесс трудно представить как цепь накоплений случайных дефектов в геноме, длящийся годы и десятилетия. Ряд исследователей считает, что в опухолевой ткани происходят не спонтанные мутации, а запускаются и стабильно функционируют части программ нормального эмбрионального развития. То есть превращение нормальной клетки в злокачественную связывают с ее эмбрионализацией.

Злокачественная опухоль для повышения своей жизнеспособности запускает (частично) более простые, но более эффективные программы (механизмы) эмбрионального развития для обеспечения опухолевой прогрессии (индивидуального развития опухоли). *Здесь стоит так же остановиться и заострить внимание на подобии свойств кристаллов, эмбрионов и рака. Напомню, что изолецитальное яйцо делится на 2,4,8,16,32. Потом по мере развития оно делится на 128, 256, и наконец до 512... После этого деления тор превращается в гаструлу и в эмбрион который согласно Геккелю есть микроэволюция... Раковая опухоль делится по точно такой же прогрессии... но застревает на уровне 8 го деления... Это кубическая сингония, своеобразные стволовые клетки эмбриона, но которые делятся бесконечно как растения (вегетация)... 8е деление у эмбриона, это в эволюции появление растений... Это не просто констатация факта, а путь лечения рака...*

Надо отметить, что все свойства опухолевых клеток не уникальны, эти свойства характерны и для абсолютно нормальных клеток и тканей и проявляются на определенных этапах жизненного цикла:

1) так, способность к неограниченному делению и аутокринной стимуляции характерна для нормальных стволовых клеток;

2) способность к повреждающему проникновению в прилегающие ткани характерна для трофобласта.

Гемохориальный тип плаценты человека характеризуется тем, что третичные ворсины ветвистого хориона при помощи протеолитических ферментов трофобласта последовательно разрушают эпителий эндометрия матки, соединительную ткань и полностью — стенку кровеносных сосудов. В результате в эндометрии образуются углубления — лакуны, в которые изливается кровь из разрушенных артерий. Благодаря этому третичные ворсины омываются материнской кровью. Из этой крови через трофобласт ворсин всасываются питательные вещества в кровь плода, которая циркулирует в сосудах, расположенных в ворсинах. В условиях эксперимента нормальные клетки, взятые из почки роста регенерирующей конечности и помещенные в атипичное место, например внутрибрюшинно, начинают прорастать в соседние органы. На своем месте эти клетки обеспечивают рост конечности после повреждения (эксперимент на саламандрах). Или другой эксперимент на мышах. Например, если неопухолевые клетки нормальной щитовидной железы, активно синтезирующие тиреоглобулин, извлечь из ткани и поместить в легкие этого же животного, то эти клетки начинают размножаться и вести себя точно так, как ведут себя клетки метастазирующей опухоли, — прорастают и повреждают ткань легкого;

3) способность к распространению с током крови или лимфы по всему организму. На этом свойстве основано развитие эмбрионов человека. Например, пигментные клетки — меланоциты образуются из скопления клеток, образующих нервный гребень, а затем эти клетки разносятся по всему организму и

присутствуют в эпидермисе, надпочечниках, тканях глаза. Клетки трофобласта при беременности разносятся по всему организму матери, а стволовые клетки плода могут жить в организме матери десятилетия.

Можно продолжать перечисление аналогий достаточно долго. Открыт целый ряд необычных эффектов, которые подтверждают предположение, что раковые клетки по своим свойствам похожи на неспециализированные клетки, характерные для ранних стадий эмбрионального развития.

Удивительный результат получили недавно американские биологи. Им удалось клонировать здоровый эмбрион мыши, используя в качестве исходного генетического материала раковые клетки из опухоли головного мозга. Удалось впервые продемонстрировать, что гены раковой клетки могут дать начало нормальному эмбриону. Tom Curran, работающий в St Jude Children's Research Hospital (Мемфис, штат Теннесси), произвел те же манипуляции, которые использовали создатели Долли. Разница заключалась лишь в том, что на сей раз в яйцеклетку мыши было введено ядро с опухолевой ДНК, в которой некоторые гены не подчинялись контролю со стороны организма. На первый взгляд развитие плода с использованием такой поврежденной ДНК казалось невозможным; он не должен был развиваться вообще либо мог развиваться с сильными врожденными дефектами. Однако, как показал эксперимент, яйцеклетке, очевидно, удалось каким-то образом исправить генетические ошибки, в результате чего сформировались вполне нормальные эмбрионы мыши. *Ни чего удивительного в этом опыте нет. Они пересадили ДНК от мыши раковая опухоль которой уже перешла эволюционные 8 клеток... Во –вторых: это лишний раз подтверждает правило: раковая трансформация клеток не есть плод трансформации ДНК в том виде, в котором его насаждают онкогенетики. Причина рака гораздо глубже, проще и страшнее... В геометрических и физических свойствах тканей и энергетики клеток и тканей...*

Процесс проверки и обновления генетического материала при развитии плода получил название «перепрограммирование» (reprogramming). Пока совершенно неясно, что происходит в этот период в клетке, однако ученые предполагают, что, скорее всего, перепрограммирование не способно исправлять сам генетический код, если он поврежден в ходе мутаций. Более вероятно, что данный процесс регулирует развитие эмбриона, подавая сигналы активации для одних генов и выключая активность других. Интересные взаимоотношения опухолевых клеток и зародышевых были выявлены в эксперименте Беатрисы Минц (Mintz B., 1975, Illmensec K., 1976). Эксперимент заключался во встраивании клетки тератокарциномы мыши одной генетической линии в бластоцисту здоровой мыши другой линии. В результате из бластоцисты развилась, во-первых, здоровая особь. Во-вторых, она и ее потомство унаследовали признаки мышей обеих линий. Следовательно, опухолевая клетка содержит наследственную информацию об организме ее носителя. *См. выше))) И еще можно предположить наличие иного наследственного материала, скрытого в нанокристаллах и тех же белках...*

Используемая Беатрисой Минц опухолевая клетка являлась клеткой эмбриокарциномы. Но результаты экспериментов последних лет по клонированию показали, что наследственную информацию об организме носителя содержат не только половые, но и любые соматические клетки. Следовательно, наследственную информацию должна содержать и опухолевая клетка — любого тканевого происхождения. *Этот научный факт подтверждает мое подозрение о наличии информационных нанокристаллов в живом организме, а не только ДНК и РНК... Причем свойства передачи информации зависят от сингоний в которой они находятся. Вероятнее всего это нанокристаллы простых веществ. Раковые находятся в кубических сингониях таких как кремний...*

Впоследствии аналогичные эксперименты были проведены с клетками аденокарциномы молочной железы, плоскоклеточного ороговевающего рака, хондросаркомы (Pierce, Speers, 1988).

Другой важный вывод из этого эксперимента заключается в том, что даже высокоагрессивной опухолевой клетке можно вернуть статус нормальной помещением ее в специфические условия. А онкоген при

этом, по мнению В.Г. Шапота (1981), элиминируется, например в результате перемещения мобильного элемента и потери промотора, или репрессуруется в результате эпигеномных перестроек.

Ниже приведены данные о потери раковыми клетками злокачественных признаков при изменении условий их микроокружения:

1) Embryonic inductive tissues that cause histologic differentiation of murine mammary carcinoma in vitro. DeCosse J.J., Gossens C., Kuzma J.F., Unsworth B.R., 1975. Получена дифференцировка опухоли молочной железы при непосредственном контакте с мезенхимой и печеночной тканью мышиноного эмбриона или при контакте через мембранный фильтр. Через 14 дней культивирования в опухоли появились дольки и протоки.

2) Differentiation of a mouse mammary tumor in vitro. Gossens C.L., Unsworth B.R., 1972. Культивация аденокарциномы из спонтанной опухоли молочной железы мыши с различными тканями мышинных эмбрионов при их непосредственном контакте или контакте через миллиметровый фильтр. Через 14 дней была отмечена дифференцировка клеток. Наиболее активно этот процесс индуцировала эмбриональная мезенхима.

3) Experimental activation of the differentiation ability of malignant cells. Esilern-Aspang F., Kratochwil K., 1963. Культивирование злокачественной куриной саркомы с хордой 4–5-дневного зародыша цыпленка приводило к образованию в саркоматозной ткани участков гиалинового или волокнистого хряща.

4) Proceedings: Differentiation of nephroblastoma. Rousseau-Merck M.F., Nezelof C., 1976. Получили агрегацию клеток нефробластомы и образование канальцев при сокультивировании опухоли с тканями мочеточников и среднего мозга куриных эмбрионов.

Приведенные данные позволяют объяснить феномен спонтанной регрессии опухоли (см. раздел «ОНКОЛОГИЯ»). В результате внешнего воздействия, например сильного стресса, ложной операции, сопутствующей инфекции, проведения биоэмбриотерапии или вакцинации по Троицкой, опухолевые клетки получают некий сигнал, изменяющий их генетическую программу развития, происходит (открытое в лабораторных условиях) перепрограммирование злокачественных клеток – реверсия – превращение раковых клеток в специализированные нормальные. Клетки начинают дифференцировку — специализируются и переключаются на постнатальную программу развития. Опухоль исчезает бесследно. *Все это предположения!!! На самом деле происходит переход(возврат) злокачественных клеток в обычные сингонии под влиянием сингоний здоровых тканей.*

Потенциал возможностей новых стратегий лечения рака еще предстоит исследовать, но уже очевидно, что препараты, основанные на дифференцировке и нормализации опухолевых клеток:

- 1) не токсичны;
- 2) позволяют быстро достичь выраженного эффекта;
- 3) дают длительные сроки лечебного эффекта.

Все это говорится как о препаратах нашей ДСТ терапии и нарративной медицины.

Доктор Кутушов М.В.