

із нашим Всесвітом відбувалося і відбувається творення безлічи інших, у яких будь-які значення фізичних констант, включно із розмірністю простору, допустимі.

Видається, що прискорюється не лише наш Всесвіт, але і швидкість, з якої робляться нові відкриття, хоч повідомлення про них завжди сприймаються із притаманним науці скепсисом. Торік повідомлено про перевищення швидкості світла нейтрино (нове підтвердження від ширшого колективу дослідників на основі точніших даних опубліковано 17 листопада 2011 р.), про відкриття п'ятої сили, непостійність постійної тонкої структури. Водночас отримано перше, найбільш пряме

з усіх можливих спостереження чорної діри за її акреційним диском (4 листопада 2011 р.). Імовірно, не всі повідомлення будуть підтверджені в інших експериментах, але вже обробляється великий масив даних від європейського супутника „Planck“, на 2014 р. готується запуск телескопа „Webb“, який обертатиметься не навколо Землі, а навколо Сонця по концентричній із землею орбіті на 1 млн. км більшого радіуса, і побачить значно далі, ніж телескоп „Hubble“. Тому більш імовірно, що нас чекають не спростування, а ще фантастичніші відкриття.

Володимир ПЕЛИХ

ПРИЧИНКИ ДО РОЗДУМІВ НАД ВИНИКНЕННЯМ РАКУ

(Погляд на деякі сучасні проблеми
і досягнення у вивченні канцерогенезу)

Англійський фантаст Артур Кларк у своїй книжці „Profiles of the Future“ поставив таке риторичне запитання: що хотів би він, відомий автор наукової фантастики і не менше відомий дослідник, довідатися від інопланетян з вищим від нас рівнем інтелекту, якщо б такий контакт відбувся? Письменник дає таку відповідь: „Я хотів би довідатися, чи простір і час є кінцевими чи безкінечними, чи смерть завжди мусить бути супутником життя, а також я хотів би знати, чи може рак бути переможним“¹.

Упродовж століть хвороба, яка має назву „рак“, „карцинома“, „злоякісна пухлина“, окутана темрявою невідомості, загадковості, песимізму.

У своїй відомій книжці² А. Гнатишак писав, що рак є особливою формою росту тканин, яка відрізняється певною автономією і є реакцією на фактори, що лежать в основі його виникнення. До таких факторів зачисляють хемічні, фізичні і біологічні канцерогени. Хемічних відомо майже 2000. Серед них ароматичні вуглеводні, азотисті сполуки, миш'як, азбест, фенол, усі гербіциди й інсектициди, штучні мінеральні добрива, вінілхлорид, нікель і навіть

деякі лікарські засоби (фенацетин, фенobarбітал, імунодепресанти і протипухлинні хеміопрепарати). Хемічними канцерогенами насичене наше довкілля, вони походять із викидів промислових підприємств, засобів транспорту, а також унаслідок шкідливих звичок, особливо куріння. Як канцерогенні фактори, розглядаються також фізичні канцерогени — ультрафіолетове випромінювання, кос-

мічне випромінювання, інкорпоровані в організм радіонукліди. Ця тема стала особливо актуальною після аварій на АЕС, хоч радіаційний фактор за своїм значенням значно поступається хемічному. У виникненні раку відіграють роль і біологічні фактори, зокрема деякі паразити, грибки і здебільшого віруси. Увагу суспільства заповнив вірус імунодефіциту людини (ВІЛ-НІВ), який має стосунок до виникнення ряду злоякісних пухлин.



Аварія на 4-му блоці Чорнобильської АЕС

Чому такі відмінні фактори (хемічні речовини, променеві чинники, віруси) викликають один патологічний процес, який не схожий на численні хвороби, котрі, згідно зі старогрецьким міфом, підкинуто людству у „скриньці Пандори“? Протягом віків існували численні теорії походження раку,

¹ Shubin B., Gritsman Y. Men Versus. Cancer.— Moskau, 1987.— 392 p.

² Гнатишак А. Общая клиническая онкология.— Львов, 1988.— 239 с.

проте вони не змогли пояснити суть процесу. Заведено розглядати канцерогенез (сукупність механізмів, що ведуть до виникнення злоякісної пухлини) на різних рівнях: всього організму, окремого органу (рак шлунка, легені чи грудної залози), клітини, молекулярних генетичних структур. Чимало вчених, які працювали переважно в ХХ ст., показали, що основою проблеми раку є ракова клітина. Без ракової клітини немає раку. Ракова клітина походить від нормальних клітин організму, вона не сприймається контрольними системами як „чужа” і підлягає усім біологічним законам, що керують життєдіяльністю усіх клітин. На клітинному рівні вивчають зміни фенотипу клітини, зокрема її поверхню з множинними рецепторами, органелами цитоплазми, зокрема рибосоми, цитоплазматичний ретикулум, мітохондрії тощо і їх змінені функції в умовах пухлинної трансформації. Важливе місце займає проблема апоптозу, тобто запрограмованої смерті нормальних клітин організму після виконання їх вітальних функцій. Саме цього феномену немає у переліку функцій ракової клітини і це один із чинників, що відрізняє ракову клітину від нормальних. Але раковій клітині притаманний ще ряд особливостей, які вирізняють її з безлічі нормальних клітин організму.

Ракові клітини діляться частіше від своїх нормальних аналогів. Диференціація ракових клітин сповільнена і не завершується. Тому ракові клітини не здатні виконувати ту фізіологічну функцію, що виконують нормальні клітини в тканині, з якої походить раковий варіант. Один із онкологів запропонував таку „математичну” формулу: рак = (+) проліферація, (-) диференціація. Тобто ракова клітина здатна безмежно розмножуватися, збільшуючи масу пухлини, але вона не набуває спеціальних властивостей, що забезпечують її як учасника загальнофізіологічного процесу. Ракова клітина займає „ворожу поставу” щодо організму, в якому росте. Вона вступає в конкурентні відносини з нормальними клітинами в боротьбі за енергетичні носії (глікоген) і пластичний матеріал (амінокислоти). Метаболізм ракової клітини стає примітивним, енергозатратним (киснєве дихання замінюється гліколізом), вона стає „паразитом” серед подібних клітин і грає з ними в боротьбі за існування. Ракові клітини мають здатність інфільтрувати суміжні тканини, проникати всередину лімфатичних і кровоносних судин, відділятися від материнської основи і переноситися в інші органи (метастазування). При чому внаслідок втрати феномену апоптозу ці клітини стають „безсмертними”, тобто розмножуються і ростуть так довго, доки є енергетичні і пластичні матеріали — тобто до кінця життя організму — носія пухлини. Таким чином, можемо визначити ракову клітину як мутанта, а процес канцерогенезу як особливо спрямований мутагенез. Отже, перетворення нормальної клітини в пухлинну відбувається на ще нижчому рівні — молекулярно-генетичному. Цей рівень об’єднує усі злоякісні пухлини, незважаючи на тканини й органи, з яких вони розвиваються. Природа „підводить усі клітини під спільний знаменник”. На молекулярному рівні вивчають онкогени, протіонкогени, трансформувальні гени, фактори росту, конкретні зміни і ДНК, і-РНК, р-РНК, появу трансфор-

мувальних білків, порушення передачі інформації всередині клітини.

Сьогодні можемо твердити, що рак — це хвороба дефектів у передачі генетичної інформації всередині клітини від хромосом і генів (ДНК) до рибосом, де утворюються білки. В цей інформа-

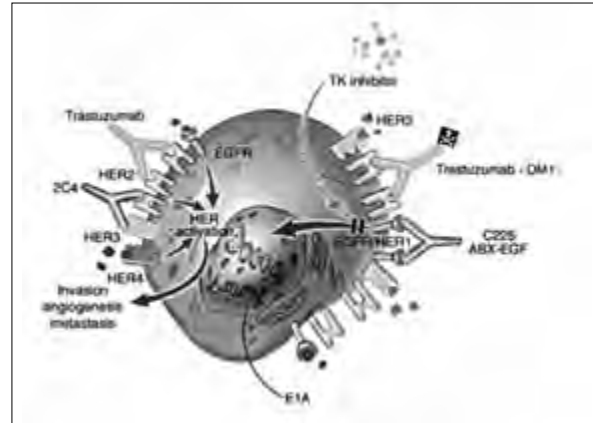


Схема дії сучасних протиракових препаратів моноклональних антитіл на клітинному рівні

ційний процес шляхом складних хемічних впливів вторгаються різні канцерогени (хемічні, фізичні, біологічні), порушують його і, як наслідок, більша частина клітин гине (летальні мутації), а деякі пристосовуються шляхом примітивізації своєї біологічної суті та набуття агресивності і перетворюються на рак.

Більша частина визначних відкриттів, що становлять основу теорії злоякісних пухлин, удостоєна найвищих нагород. Упродовж ХХ ст. понад 50 теоретичних наукових робіт, удостоєних Нобелівської премії (НП), мають прямий стосунок до онкології. Це роботи з радіології (В. К. Рентген — НП 1903 р.; М. Склодовська-Кюрі — НП 1903, 1911 р.); з імунології (І. Мечніков і П. Ерліх — НП 1931 р.); з фізіології тканинного дихання (О. Варбург — НП 1931 р.); з молекулярної біології (Ф. Крік, Д. Вотсон, М. Вілкінс — НП 1962 р.); вірусології (П. Роус — НП 1966 р., молекулярної генетики і цитології (Д. Бальтимор, Р. Дульбекко, Г. Темін — НП 1975 р.). Це дослідження останніх десятиріч, що відкривають інтимні механізми передачі і реалізації інформації в клітині (П. Догерті, Р. Зінкернабель — НП 1996 р.; С. Бреннер, Г. Горвіц і І. Селтсон — НП 2002 р.), а також проблему ангіогенезу, яка стає центральною у створенні нового напрямку в клінічній онкології — таргетної терапії (П. Лаутенбур, П. Мансфілд — НП 2003 р.; Б. Дж. Маршалл, Дж. Воррен — НП 2005 р.). Нобелівська премія 2009 р. присуджена Е. Блекборн, К. Грейдеру і Дж. Шостаку за дослідження проблеми апоптозу, вивчення механізму захисту хромосом теломерами і ферменту теломерази, що може призвести до нових цікавих досягнень у терапії раку.

Проблему боротьби між організмом і мутантною раковою клітиною традиційно досліджує українська школа онкологів, починаючи з О. Богомольця і Р. Кавецького. Цей напрям був основним і в науковій діяльності львівських онкологів, особливо Г. Ковтуновича і А. Гнатишака. Дослідження в міжвоєнні роки О. Варбургом феномену гліколізу в пухлинних клітинах продовжили у Львові Я. Пар-

нас, Б. Собчук, пізніше А. Гнатишак. На основі їхніх праць створено модель визначення індивідуальної чутливості пухлини до хеміопрепаратів (В. Савран, М. Шлемкович). Це висвітлено у монографії А. Гнатишака, Б. Білинського і В. Саврана „Індивідуалізація медикаментозного лікування онкологічних хворих“ (1979). Вчені-онкологи вивчали роль циркулюючих клітин у крові як джерело можливих метастазів (Б. Білинський). Проблема апоптозу віддзеркалена в роботах Н. Володька і М. Ломницької. Питання імунології пухлин тривалий час залишалася однією з основних наукових напрямів кафедри (Б. Білинський, О. Ширій, О. Лукавецький, В. Дукач та інші). Воно підсумоване у монографії Б. Білинського, Н. Володька, Я. Шпарика „Иммунологические механизмы естественной противоопухолевой резистентности“³.

Оглядаючи здобутки теоретичної онкології, підкреслюючи такі факти. Стосовно питання про етіологію раку, то маємо право твердити, що рак є поліетіологічним захворюванням, яке може бути викликане хемічними, фізичними і біологічними факторами. Канцерогенні чинники умовно поділяють на ініціатори і промотори раку. Тобто такі, які є обов'язковими й умовними причинними факторами і діють на різних фазах малігнізації клітини. Особлива роль онковірусів (робота лауреата НН 1966 р. П. Рауса). Вивчення вірусної концепції етіології раку дало дуже цікаві результати для розуміння патогенезу раку, тобто механізмів реалізації хемічних, фізичних та біологічних канцерогенів. З допомогою методів молекулярної біології знайдено трансформувальні гени в пухлинних вірусах. Цитогенетичними методами виявлено активацію таких генів у ділянках хромосомних транслокацій лейкоемічних клітин. Клітинна біологія засвідчила кореляцію між факторами росту (або їх рецепторами) і трансформувальними генами, а також можливість активації останніх хемічними канцерогенами прямої дії у дослідках

„in vitro“. Код трансформувальних генів у онковірусах і пухлинних клітинах виявився аналогічним або дуже подібним. З'ясовано, що „онкогени“ не обов'язково — „зловіще патологічне“ утворення, а що вони є постійною складовою нормальних хромосом. Вони регулюють ріст, поділ і диференціацію клітин у нормі. Такі онкогени називають протоонкогенами. Вони є важливими регуляторами біологічних процесів і локалізуються в різних стадіях клітинного циклу. В клітині виявлено багато „німих“ генів, які можуть спричинити ракове переродження, якщо їх змусити функціонувати на вищому рівні від нормальних генів. Дослідження останніх років свідчать, що для того, щоб „запустити“ канцерогенез, потрібна експресія кількох різних генів у клітині. Ці знахідки узгоджуються з концепцією ініціації — промоції і багатостадійності канцерогенезу.

Місце онкології серед біологічних і медичних наук особливе⁴. Вона чутливо реагує на нові відкриття в галузі фундаментальних досліджень

і дуже швидко робить спроби застосувати їх у медичній практиці. Сучасні досягнення в ділянці молекулярної генетики роблять реальним перехід діагностичного процесу з II—III стадій раку, що є сьогоденною реальністю, на рівень „cancer in situ“, тобто доінвазивного раку або навіть молекулярних змін, що вже можливе при деяких локалізаціях пухлин (наприклад, ідентифікація генів BR-CA-1 і BR-CA-2 та інших при ракові грудної залози). Спостерігаємо зародження „таргетної терапії“⁵ злоякісних пухлин, яка дає можливість сповільнити або повністю загальмувати канцерогенез на різних шляхах його реалізації.

Онкологія поволи звільнюється від похмурого іміджу безнадійної професії, об'єктивні успіхи в галузі теоретичних знань і в їх практичному застосуванні дають можливість оптимістичніше дивитися у майбутнє⁶.

Борис БІЛИНСЬКИЙ



Деякі наукові праці та монографія з онкології

³ Белинский Б. Т., Володько Н. А., Шпарик Я. В. Иммунологические механизмы естественной противоопухолевой резистентности.— К., 1991.— 245 с.

⁴ Бережная Н. М., Чехун В. Ф. Иммунология злокачественного роста.— К., 2005.— 790 с.; Білинський Б. Проблеми і досягнення теоретичної і клінічної онкології (стратегія і тактика).— Львів, 2007.— 20 с.; його ж. Науково обґрунтована стратегія — основа сучасного лікування злоякісних пухлин // Онкологія. Вибрані лекції.— К., 2010.— С. 530—553; Онкологія / За ред. Б. Білинського, Ю. Стернюка, Я. Шпарика.— К., 2007.— 528 с.

⁵ Пономарьова О. В., Боднарчук О. С., Носко М. М. Принципи таргетної протипухлинної терапії // Онкологія. Вибрані лекції.— К., 2010.— С. 554—568.

⁶ Див. також: Chaplin D. D., Fu Y. X. Cytokine regulation of secondary lymphoid organ development. // Curr. Opin. Immunol 1998, 10, 289-297 p.; Cancer. Principles and Practice of oncology. 4-th Eds. T. Devita, S. Hellman, S. A. Rosenberg.— Philadelphia, 2007.— 2747 p.; Magrath J. New Directions in cancer treatment.— Berlin; Heidelberg, 1999.— 630 p.; Pinedo H. M., Longo D. L., Chabner B. A. Cancer chemotherapy and biological response.— Amsterdam, (N. J.); Oxford, 2001.— 595 p.; Tennock I. F., Hill R. P., Bristow R. G., Harrington L. The basic science of oncology. 4-th ed., 2005.— 558 p.