

В. КОРДЮМ

## У СВІТЛІ МОЛЕКУЛЯРНОЇ ГЕНЕТИКИ

### Сучасні уявлення про основні механізми онкогенезу

*(Закінчення. Початок у № 8.)*

#### ПУХЛИННА ХВОРОБА

Вже давно сформувалося уявлення про те, що пухлина в організмі просто так, сама собою, існувати не може. Вона якось негативно на нього впливає (хоч і не відразу). Тому не варто говорити спрощено: «У цієї людини пухлина». Завжди слід усвідомлювати, що має місце складна, комплексна за обсягом подій і процесів, «пухлинна хвороба».

З клінічними її проявами стикається і сам хворий, і ті, хто його лікує (якщо лікує). Але клінічні прояви зумовлюються відповідними фізіологічними і біохімічними процесами. Вони всі (або, принаймні, в основному) описані в практичних посібниках з діагностики і лікування, а також у менш доступних для лікарів-практиків, проте незрівнянно численніших монографіях, оглядах та експериментальних статтях. В основі фізіологічних і біохімічних процесів при пухлинній хворобі лежать молекулярно-біологічні і молекулярно-генетичні події. Саме з них починаються і ними визначаються всі інші прояви хвороби — і біохімічні, і фізіологічні, і клінічні.

Зрозуміло, що, крім загального розуміння, існує і ряд дуже цікавих, але розрізнених і загалом нечисленних експериментальних даних, які групуються навколо найяскравіших і дуже перспективних розробок. Спробуймо ж відтворити максимально послідовно причинно-наслідковий ланцюжок подій становлення і розвитку пухлинної хвороби.

Ще у період захоплення мутаційною (у чистому вигляді) теорією виникнення пухлин вчені дійшли висновку, що малігнізація потребує кількох мутаційних подій. Справді, процес малігнізації багатостадійний. Що ж у ньому може бути першоосновою? У цей перший, початковий період ще навіть не пухлинної, а передпухлинної хвороби, в якійсь групі клітин (від однієї, якщо в ній виникла мутація, до всіх клітин організму, якщо причиною нестабільності є відповідна спадкова хвороба) розпочинається підвищена мутабельність. Не всі мутагени канцерогенні, проте всі канцерогени завжди спричиняють нестабільність геному.

У геномах клітин починають виникати порушення у різних генах, у тому числі ті, які зумовлюють проліферацію. У клітині дуже багато систем, що контролюють такий розвиток подій. Вони вмикаються і на рівні репарації, і на рівні якихось досі ще не з'ясованих (але реально існуючих) блокаторів нестабільності, і на рівні регуляторів ланцюгів проліферації тощо. У переважній більшості випадків цього виявляється досить, щоб повернути все до норми, тобто на той рівень нестабільності, який піддається контролю, перебуває у межах природної норми і безпечний. Але в якихось клітинах цього зробити не вдається, оскільки ген-мутатор, який утворився з нормального гена, все-таки виходить з-під контролю регуляторних механізмів клітини. Починається нагромадження

мутацій. Вони можуть виявитися летальними. І тоді клітина гине. Це відбувається надзвичайно рідко. Ймовірність мутації в обох алелях одразу (чи послідовно, але за короткий час) надзвичайно мала. В якихось клітинах мутує один з генів, що контролюють проліферацію. А якщо в обох алелях, то ріст ще й не розпочнеться, але блоків на його шляху залишиться менше.

У цій гіпотетичній послідовності подій є одна принципово слабка ланка: щоб спрацювати, мутація у більшості випадків має зачепити обидва алелі контрольної ланки. І так — доки не будуть вимкнені всі блоки. Можливо, так і було задумано еволюцією. І тоді надійність була б абсолютною. Але реальність виявилася іншою.

Вже йшлося про те, що за величезну кількість поколінь, які змінилися від появи диплоїдних організмів до наших днів, мутації в одному з алелів навіть за класичного абсолютного рецесиву мали неминуче нагромаджуватися. Зупинитися вони могли лише на такому рівні насичення, за якого подальше їх збільшення призводило б до невідновних втрат популяції внаслідок сильної гомозиготизації дефектів.

Такою є біологічна логіка мутагенезу у диплоїдів. Але переважна більшість мутацій, внаслідок імовірнісної їх природи, не повністю інактивує алель, а лише дещо знижує його функціональну активність [32]. Нині це вже експериментально доведено. Часто достатньо вимкнути мутацією лише один алель (або навіть знизити його активність) для того, щоб частково порушити точність контролю, ферментативну активність або, навпаки, збільшити її (якщо це стосується гена-супресора). Але і це ще не все. Вважається, що у багатьох генів (особливо ключових етапів — таких, приміром, як репарація) кожний алель може компенсувати інший, якщо той мутує.

Однак недавно експериментально вперше виявлено, що внаслідок мутації одного з генів, який кодує білок репарації hPMS2, він набув домінантно негативної активності, незважаючи на наявність у клітинах інтактного (дикого типу) другого алеля. В результаті нонсенс-мутації у цьому гені (тобто лише точкової заміни одного нуклеотиду) зростає нестабільність мікросателітів, інакше кажучи — нестабільність геному, яка тестується за даним показником [33].

Таким чином, проблема надійності компліментації мутації в одному алелі іншим коригується багатьма варіантами реального життя. Якщо б мутація одразу була яскравою, створювала загрозу неконтрольованої проліферації, ввімкнулися б механізми самознищення. А тоді, коли мутації спричиняють відносно невеликі ушкодження, які ще можуть компенсуватися регуляторними механізмами, апоптоз не спрацьовує. Але з такою ж імовірністю і з тим же результатом (не за максимумом) порушуватимуться і гени контрольних ланцюгів самознищення. Поріг їх вмикання зросте. Ушкоджуватимуться і гени контролю нестабільності. Там, де нестабільність спричинить сильні порушення, спрацює апоптоз. Там, де вони будуть нижче порогових, — не спрацює. Поступово зростатиме нестабільність геному, інактивація блоків контролю, посилюватиметься неконтрольованість тощо. Врешті-решт, повністю порушиться проходження команд на апоптоз від внутрішніх сигнальних систем.

У якийсь момент клітина зміниться настільки, що набуде властивостей, котрі вирізнятимуть її з-поміж інших. Відтоді вмикаються позаклітинні системи захисту, які свого часу отримали дуже ефектну назву — «імунний нагляд». Його функціональне призначення — розпізнавання і знищення клітин, які вийшли з-під контролю організму. Власне кажучи, йдеться про імунну систему з її здатністю ідентифікувати невласливі певній імунній нормі антигени і спрямовувати на їх носіїв потужний арсенал знищення:

виробляти антитіла, активізувати систему комплементу, використовувати лімфоцити-кілери, подавати зовнішні імуноасоційовані команди на апоптоз тощо.

Досконалість імунного нагляду надзвичайна. І починаючи зі стадій малігнізації, коли в клітинах з'являються антигенні відмінності, внаслідок чого вони виходять з-під контролю організму, такі клітини розпізнаються і знищуються. Проте нестабільність геному клітин, які залишилися, продовжує спричиняти мутацію генів, їх рекомбінацію, елімінацію цілих локусів хромосом, ампліфікацію інших локусів тощо. І після знищення імунним наглядом клітин, які найпростіше розпізнати, залишаються ті, котрі йому, імунному наглядові, дедалі менше вдається ідентифікувати. Таким добром організм поступово формує клітини, які не розпізнаються його зовнішньою (щодо таких клітин) захисною системою. З них нестабільність утворює наступні похідні клітини, серед яких частина ще гірше розпізнаватиметься імунним наглядом. Поступово залишаються незнищеними клітини, котрі дедалі менше розпізнаються системою імунітету. Тому пухлинна клітина, яка з'явилася, навіть якщо вона вже здатна за своїми внутрішніми властивостями до необмеженої проліферації, далеко не завжди утворює пухлину.

Пухлина з'являється лише тоді, коли виникають клітини, «невидимі» для імунного нагляду (або невразливі, наприклад через відсутність експонування низки антигенів головного комплексу гістосумісності). Вона принципово може виникнути лише в організмі, і при цьому вирішальну роль відіграють дефекти, щілини, особливості його імунної системи. Пухлина з'являється і розвивається в єдиному ланцюгу причинно-наслідкових подій — молекулярних, внутрішньоклітинних і організових. Неухильно і безкомпромійно організм формує «свою» пухлину, використовуючи для цього всі системи захисту, створені для боротьби з будь-якими небезпечними для нього утвореннями, в тому числі і з пухлиною. Він би її і знищив. Але нестабільність формує всі можливі, всі заборонені варіанти поступово, в міру того, як попередні вже спрямовані організмом у бік слабких місць своїх же систем захисту. Нестабільність створює, а організм відбирає і заганяє пухлинні клітини у щілини, ніші, недосяжні для цих систем.

Молекулярний рівень такого неймовірного розвитку подій забезпечується хаотичною і дуже потужною мінливістю, зумовленою хаотичною нестабільністю. А організовий рівень виступає як фактор селекції проти самого себе. У кожному організмі, де розпочалася і розвивається пухлинна хвороба, клітини пухлини є саме такими, які пропускає імунний нагляд, тобто відповідають даному індивідууму на даний момент його існування.

Щоправда, коли йдеться про вірусний канцерогенез, саме онкогенні віруси, особливо ті, які інтегровані у геном і успадковуються, реалізують комплекс властивостей — і блокування апоптозу, і активацію онкогена, і геномну нестабільність. Якусь частину таких клітин імунний нагляд також знищує. Але проти комплексу онкогенних функцій, який виникає одразу і водночас у багатьох клітинах, проти множинності малігнізації він безсилий. Однак це крайній прояв. Здебільшого ж пухлина виникає лише в разі поступового подолання всіх внутрішніх бар'єрів організму — внутрішньоклітинних і зовнішньоклітинних (відносно даної клітини). Коли ж пухлина сформувалася (нехай навіть на рівні першої, але вже невразливої клітини), розпочинається її ріст — мультиплікація злякисних клітин.

На початкових етапах найчастіше (хоч і не завжди) вона росте повільно, оскільки нестабільність геному ще відносно невелика. Їй ще доводиться залучати у необхідному поєднанні і наборі додатковий онкогенний потенціал. У міру його залучення збільшується і сам об'єм пухлини і її поширення — метастази. Пухлинна хвороба розвивається.

А що при цьому відбувається з пухлинними клітинами та організмом? Саморозгін нестабільності геному має свої межі. Пов'язані вони з тим, що хаотична нестабільність з певною ймовірністю спричиняє пошкодження або взагалі повну елімінацію генів «домашнього господарства». Оскільки другий алель далеко не завжди може бути повноцінним або взагалі функціонально активним, то наслідком реалізації таких окремих випадків нестабільності стає загибель клітини (навіть за повністю вимкненого апоптозу), в якій відбулося таке порушення. Чим вищий рівень нестабільності, тим частіше виникатимуть порушення з неминучою летальністю.

За певного рівня нестабільності існування популяції клітин стане просто неможливим — їх летальність наблизитиметься до 100 %. Тому клони з нестабільністю, яка призводить до надто великої летальності їх нащадків, хоча й виникатимуть постійно, проте також еліминуватимуть. Летальність клітин від ушкоджень необхідних для них генів і буде добором на обмеження нестабільності. За певного рівня нестабільності з клітин зникатимуть життєво необхідні фрагменти геному з такою інтенсивністю, яка приведе до зниження проліферації. І це можна передбачити, виходячи із суті явища саморозгону. Відомо й те, що частина пухлинних клітин гине не внаслідок апоптозу, а через некроз. Останній може бути викликаний також іншими причинами, наприклад погіршенням кровопостачання центральних ділянок пухлини.

Скоріш за все загибель різних клітин зумовлюють різні фактори. Та попри все некроз відбувається, і якоюсь мірою його інтенсивність пропорційна загальній пухлинній масі. При цьому вміст загиблих клітин дедалі більше перетворюється на фактор зростаючого тиску на імунну систему у вигляді антигенів, які за нормальних умов недоступні для вироблення на них антитіл (оскільки у нормі вони внутрішньоклітинні). Така маса антигенів (усі білки всіх загиблих пухлинних клітин), кількість яких зростатиме з розвитком пухлинної хвороби, неминуче викликатиме весь теоретично можливий комплекс порушень імунітету. З одного боку, маса внутрішньоклітинних антигенів має спричинити дедалі зростаюче утворення аутоантитіл. З другого — виснаження імунної системи від такої маси антигенів може призвести до нерозпізнавання пухлинних клітин, які ще залишилися живими, але дещо відрізняються антигенно. Такі клітини можуть з'являтися внаслідок нестабільності геному, і тепер їх уже пропускає зруйнований імунний нагляд.

Додатковим наслідком летальних подій геномної нестабільності буде хаотичне вмикання у цих приречених внаслідок геномної нестабільності клітинах метаболічних ланцюгів, які не функціонують у нормальних попередників таких клітин. Порушення метаболізму відбувається також у пухлинних клітинах, що не відмирають, за рахунок елімінації фрагментів одних хромосом, ампліфікації великих ділянок інших хромосом тощо.

Дуже істотний вплив на всі прояви пухлинної хвороби може справляти загибель пухлинних клітин, яка відбувається за рахунок геномної нестабільності, коли вимкнений апоптоз. У таких випадках клітини гинуть внаслідок некрозу. Але апоптоз — природно запрограмована і тому максимально безпечна для організму елімінація клітин.

За апоптозу ферментативне руйнування запрограмоване, наскільки це можливо, на максимально безпечні для організму наслідки. Більше того, організм готовий до них. За некрозу ж руйнування клітини непрограмоване. Ферментативне руйнування внутрішньоклітинних білків може спричинити появу зовсім нових антигенних детермінант. Протеолітичний хаос при цьому спричиняє появу взагалі невластивих клітині та організму продуктів. Спостерігається дедалі більше навантаження, потім

перевантаження і, врешті-решт, отруєння організму продуктами розпаду. Це призводить до подальшого руйнування систем захисту.

І все ж захисні системи організму продовжують свою протидію. Іноді (на жаль, винятково рідко) щось активізує ці системи настільки, що вони знищують пухлинні клітини. У зв'язку з цим корисно проаналізувати, хоча б на рівні загальних уявлень, що може спричиняти таке самовиліковування. Адже внутрішньоклітинні контрольні механізми були вимкнені ще у момент становлення пухлини (інакше вона не змогла б виникнути). Імунний нагляд також був подоланий, а сам імунітет згодом, з розвитком пухлинної хвороби, пригнічений і викривлений силою-силенною внутрішньоклітинних антигенів і продуктами некрозу. Що ж могло залишитися?

Найменш пошкодженим, потенційно здатним до активації, залишається позаклітинний нагляд за самознищенням клітин. Що ж до суто імунних реакцій, тобто систем активного знищення клітин іззовні, то вони пригнічуються внаслідок пухлинного розпаду. Але контроль за самознищенням тільки частково зумовлений імунною системою. В якійсь іншій своїй частині навіть класичний апоптоз вмикається іншими, не пов'язаними з імунітетом ефекторами! Вони можуть функціонувати і тоді, коли імунна система вже не виконує свої функції. Але навіть виходячи із загальних міркувань важко уявити, щоб самознищення клітин зводилося лише до одного апоптозу. Дуже вже це важливий в усіх відношеннях процес.

І справді, поступово з'являються дані про інші процеси загибелі клітин, які відрізняються від апоптозу і вмикаються (або вимикаються) точковим впливом ефекторів іззовні [34]. Тому зовнішню систему нагляду за самознищенням клітин слід виділити у самостійну. Вона якісно відрізняється і від системи зовнішнього, активного знищення (котре забезпечується імунною системою), і від внутрішньоклітинної системи, яка запускає (цілком автономно, внутрішньоклітинно) своє власне самознищення. Розробка зовнішньої системи самознищення може виявитись дуже перспективною. Але це справа майбутнього.

Звичайно ж, на жаль, пухлина не зникає «сама по собі». Оскільки людина — істота соціальна, то після виявлення пухлинної хвороби у боротьбу з нею включається третій рівень захисту — позаорганізмий. Це медицина. За останні сто років у ній сталося стільки революційних та еволюційних подій, у тому числі і в галузі онкології, що сьогодні вже реально не тільки лікувати, а й виліковувати, тобто одержувати радикальний результат. Поки, щоправда, цей результат досягається далеко не завжди.

Саме ж лікування (за браком чогось кращого!) з погляду першопричин пухлин, тобто нестабільності геному, виглядає просто парадоксально. Практично всі масові засоби лікування пухлин збільшують нестабільність геному і придушують захисні механізми організму. Вони спрямовані на знищення клітин, які інтенсивно діляться, шляхом масових пошкоджень у них ДНК. Це або прямий вплив — опромінення, ДНК-тропні препарати, або опосередкований — через блокування ферментів нуклеїнового обміну. Оскільки ж і ДНК, і ферменти її обміну присутні в усіх клітинах, то такі препарати діють за принципом «більше-менше». Вони пошкоджують переважно пухлинні клітини (як проліферативно і метаболічно активніші), але й деяку кількість нормальних.

І тут простежується дивне ставлення до стратегії пошуку протипухлинних препаратів. Усі вони (включаючи опромінення, яке не належить до препаратів) покликані вбити або хоча б пригнітити, загальмувати проліферацію пухлинних клітин. Оскільки при цьому потерпають усі клітини, які діляться, в тому числі й нормальні, то такі препарати навіть мають загальну назву «цитостатики».

Мішенню для розпізнавання і знищення вважаються клітини, які швидко ростуть. Серед них чомусь (це коректно ще нікому не вдалося пояснити) найчутливішими є саме пухлинні клітини. Фактично ж за механізмом своєї дії мішенню для всіх цих терапевтичних засобів є геном як такий. І опромінення, і препарати прямої ДНК-тропної дії, і препарати опосередкованого впливу спрямовані на пошкодження ДНК. Вони її і пошкоджують. У всіх клітин. Але все-таки переважно у пухлини. І відбувається це тому, що в останніх уже існують масові порушення геному — геномна нестабільність. Додаткові пошкодження лікарськими препаратами ДНК у пухлинних клітинах роблять неможливою репарацію їхнього геному. І пухлинні клітини гинуть. А непухлинні, які мали стабільність геному, хоча також ушкоджуються, але репарують ці порушення. За всіх цих впливів дуже часто виникають стійкі до лікування клони пухлинних клітин. Власне кажучи, так і має бути.

Щоб блокувати дію лікарських препаратів, досить або змінити проникність клітини (і вони не потраплять до неї), або підсилити антиоксидантний захист, який знищує в препаратах реакційні групи. За високої нестабільності (яку ще й збільшують лікуванням) це відбуватиметься з досить високою ймовірністю, оскільки нестабільність і знищує гени, і підсилює їхню активність, і змінює специфічність їх продуктів з граничною частотою. А згодом клонова селекція призведе до виникнення стійкої пухлини з таких змінених клітин. Для нормальних же клітин такі події малоімовірні. А можливості клонової селекції для них дуже обмежені. Тому вони продовжують залишатися чутливими.

Таким чином, за наявної стратегії мішеннями є геноми як такі, а спрямованість удару по мішенях в усіх випадках однакова — привнесення в них порушень, які в пухлинах значно вищі, ніж у непухлинних клітинах.

Пошкодження ДНК в ході природних процесів у клітині мають своєю граничною, термінальною стадією її повне руйнування (що у нормі відбувається за апоптозу). Тому терапевтичні препарати, які пошкоджують ДНК, покликані зруйнувати клітину. У пухлинних клітинах (на жаль, далеко не в усіх) так воно і відбувається. В ідеалі пухлина все ж таки зникає. Проте ці хіміопрепарати реально можуть спричинити вторинні пухлини: раки, лейкози тощо. Таке воно, на жаль, лікування.

Чому ж такі препарати одним допомагають, а іншим додають до пухлини, яка з'явилася у них раніше, ще й нові?

**ЩО Є ЖИТТЯ?..**

Це залежить від того, з яких позицій його розглядати. Обмежимо завдання. Подивимося на життя з позиції нашого геному. Внутрішньою, не віддільною ні від структури, ні від функції властивістю геному є здатність нагромаджувати зміни. Це наслідок виконання ним своїх завдань і, крім того, умова виникнення, розвитку та існування в кожний період часу кожного таксона, кожного індивідуума. У геологічному масштабі часу життя — це еволюція. В масштабах індивідуума — онтогенез: від першої клітини (зиготи) до останнього подиху того багатоклітинного утворення, яким є людина. Нагромадження змін у геномі, крім забезпечення існування життя на Землі та її еволюції, є водночас і першопричиною порушення функцій в усіх конкретних представників цього життя.

У зародковому ряду клітин боротьба з такими змінами, які порушують функції, здійснюється двома органічно взаємодіючими шляхами. Перший забезпечує «перетасовування» генетичного матеріалу між хромосомами. Другий реалізує результати такого «перетасовування» у вигляді забезпечення елімінації всіх тих комбінацій, в яких

порушення розпізнаються. В організмі елімінація має вже інший характер. Вона спрямована на усунення лише найбільш пошкоджених геномів разом з клітинами, в яких вони містяться. Для боротьби з проявами мутацій існує алельна комплементация (мутації відразу в обох алелях надто вже мало ймовірні). Але нагромадження мутацій, незважаючи на такий захист від них, все одно триває.

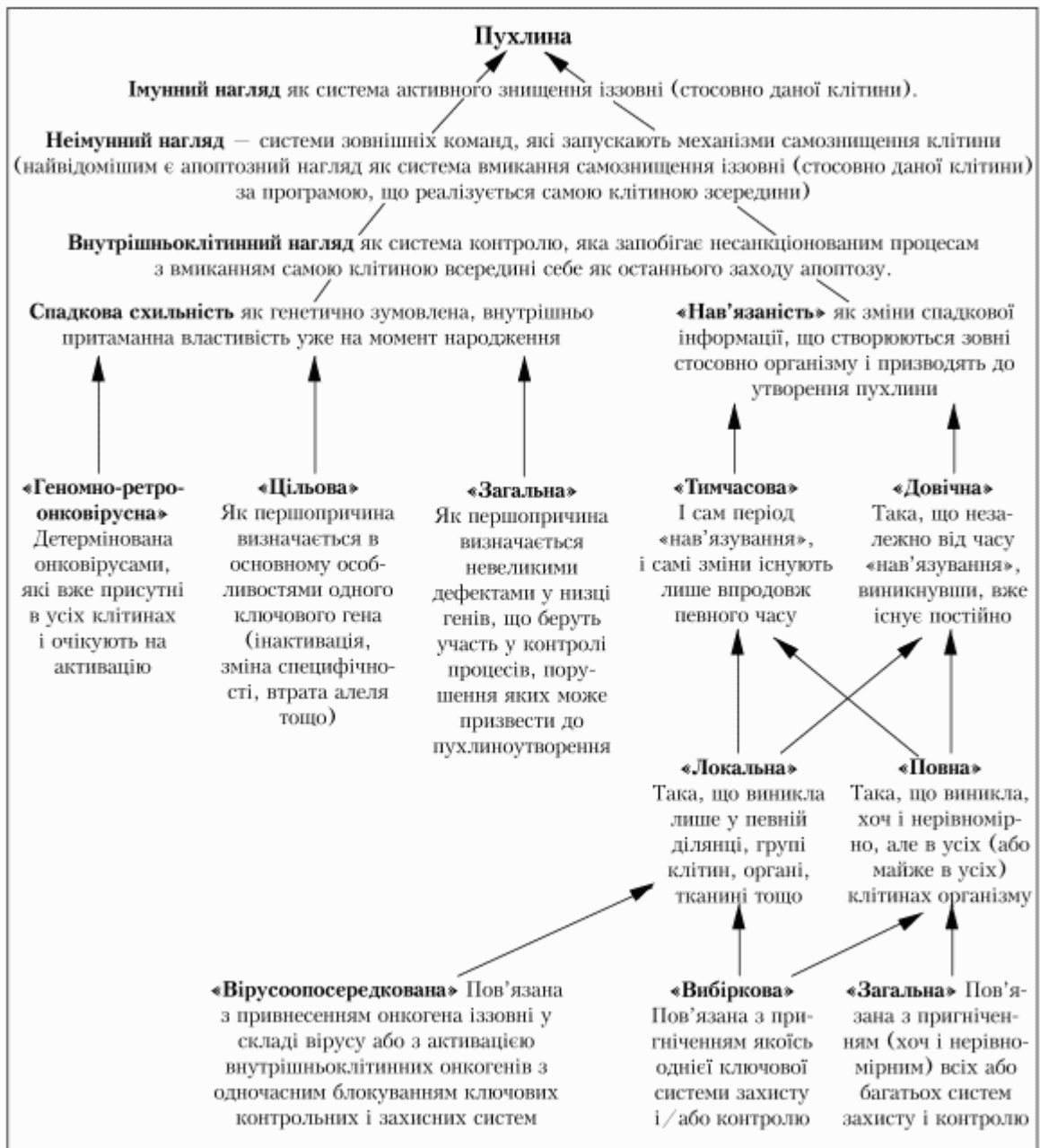
З віком зростає пошкодження всіх (принаймні, всіх досліджених) генів, втрачаються цілі хромосоми тощо. Процес цей імовірнісний — в одній клітині ушкоджується один ген, у другій — інший. Поступово процес наростає. За накопичення пошкоджень як випадкових подій, крім неіdentичних, мутують також ідентичні гени у дедалі більшій кількості клітин і з дедалі більшим перекриттям. Якщо при цьому система елімінації клітин не пошкоджена і працює бездоганно, то відбувається звичайне старіння — накопичення порушень у геномах клітин (із згасанням функціональної активності генів і продуктів, які ними кодуються).

Навіть повільне накопичення пошкоджень — це хоч і невелике, але наростання нестабільності. Доки система репарації їх контролює (тобто відновлює з мінімальними помилками), а система самознищення прибирає все, що вийшло з-під контролю, зростаюча нестабільність небезпечна, переважно, потенційно. Потенційно тому, що коли нестабільність під дією якихось зовнішніх або внутрішніх чинників зростає, перевищуючи можливості репарації, клітину з такими змінами прибирає система самознищення. Але якщо остання відмовляє, потенційна небезпека нестабільності реалізується і розпочинається малігнізація. Ось чому з віком за очевидного і значного падіння мітотичної активності у нормі різко зростає ризик появи пухлин. Це відвертий парадокс — здатність клітин до поділу падає, а ймовірність пухлиноутворення, однією з ознак якого якраз і є прискорений ріст клітин, збільшується. Цей парадокс пояснюється тим, що одночасно наростає нестабільність геномів усіх клітин. Таким чином, вік потенціює малігнізацію.

В онкологів з'явився зловісний афоризм — «всі люди хворіють на рак, тільки не всі до нього доживають». Але з позицій молекулярної генетики все-таки є шанс не дожити до пухлин, навіть ставши довгожителем. Це реально для тих, у кого немає помітних порушень у генах, пов'язаних прямо чи побічно з процесами проліферації, і в генах контрольних механізмів. У них небезпека від нагромадження пошкоджень залишається потенційною, а перехід до реальної нестабільності не відбувається завдяки системам знищення (апоптозу, який внутрішньо вмикається, апоптозному або імунному нагляду). Тоді нагромадження порушень у геномах клітин хоч і відбувається, але веде до здорової старості, котра завершується звичайним одряхлінням і фіналом від порушення якоїсь функції, оскільки так спрацьовують гени, які її контролюють.

У решти людей ситуація інша. Для них ймовірність дожити до пухлини, на жаль, має реальні перспективи. Для когось менші, а для когось більші. Однак це ще не приреченість. Така ймовірність для одних реалізується, а для інших — ні. Залежить це від безлічі зовнішніх і внутрішніх факторів, які у реальному житті часто потенціують один одного. Їх можливі варіанти у найзагальнішому вигляді показано на схемі. Почнемо її розгляд із спадкової схильності. Найбільш вивченим в усьому ланцюгу причинно-наслідкових зв'язків є пухлиноутворення, в основі якого лежать онкогенні ретровіруси, котрі передаються спадково. У такому організмі вони містяться в усіх його клітинах. Їх індукція відбувається природним шляхом на певному етапі розвитку з дуже високою ймовірністю — «сама по собі» (онтогенез підійшов до їх активізації) або внаслідок дуже високої сприйнятливості до якихось фізіологічних станів, навіть слабких флуктуацій зовнішніх

умов, стресів тощо. Після активізації починають функціонувати вірусні гени, продукти яких пригнічують апоптоз, індукують проліферацію і забезпечують її реалізацію.



Можливі й варіанти. Наприклад, малігнізація починається після інтеграції в регуляторну ділянку онкогена. Така цілеспрямована малігнізація вмикається зсередини, на вже зібраній докупі груп генів, які здійснюють і стимулюють проліферацію та блокують контрольні та захисні механізми клітини. І вона настільки ефективна, що організм звичайно виявляється безсилим. Деякі малігнізовані клітини він прибирає. Інші реалізуються у пухлини. Але тут складається своєрідна ситуація.

Згідно з одним з постулатів онкології, злоякісна пухлина росте «сама із себе». У даному ж варіанті вона взагалі утворюється з геному власних клітин (доти нормальних!). Це відбувається за рахунок готового, наявного в них від народження і мінімально достатнього онкогенного набору колись уже зібраних докупі генів, які синхронно, одночасно розпочали функціонувати, відразу забезпечивши злоякісність. Здебільшого така ситуація реалізується в якихось певних тканинах певних органів (скоріш за все



внаслідок того, що там найчастіше спрацьовує сигнал активізації). Дуже схоже, що саме таким є механізм захворювання у людей в родинах із спадковим раком молочної залози.

Але спадкова схильність не обмежується лише ретровірусною етіологією. Вже добре відомі спадкові дефекти ключових онкогенів або антионкогенів. Йдеться передусім про втрату або інактивіацію одного алеля. І тоді мутації запускають друге коло малігнізації. Але це стосується насамперед таких онкогенів та антионкогенів, які, розпочавши безконтрольно функціонувати (онкогени) або втративши активність (антионкогени), запускають не один, а комплекс процесів, котрі зумовлюють і зростання нестабільності геному, і блокування (хоча б обмежене) апоптозу, і стимуляцію проліферації. Яскравий приклад — p53.

Якщо втрачено один з алелів гена репарації, тоді мутація на другому колі покладе початок геномній нестабільності. А оскільки спадкові дефекти є в усіх клітинах такого організму, то нестабільність виникатиме дуже часто, різною мірою і у багатьох клітинах. Але класичні уявлення про рецесивність і домінантність уже втратили свої чіткі контури, зберігши первісний зміст лише як граничний варіант. Так, у випадку того ж p53 втрата обох алелів не є обов'язковою передумовою утворення пухлини.

Як доведено експериментально, навіть збереження одного повноцінного алеля не забезпечує необхідного для клітинного самоконтролю рівня білка p53. Можливі також ситуації (і схоже, що так буває найчастіше), коли спадково зумовленою є наявність численних, але слабких мутацій у різних генах. У цьому випадку схильність до хвороби не так явно виражена. Нарешті, спадкові дефекти можуть мати і опосередковано залучені до канцерогенезу гени антиоксидантного захисту, імунної системи, які знищують дефектні білки протеаз тощо.

Принциповою особливістю спадкової схильності є те, що порушення, здатні спричинити канцерогенез, існують уже в момент народження людини і в усіх клітинах. І це на тлі багатьох слабких мутацій в інших генах. Останні своїм набором, якістю і ступенем відхилення від оптимуму будуть, скоріш за все, тим додатковим, досі не ідентифікованим (і тому невидимим) фактором, який визначає головне — чи реалізується схильність до захворювання, чи до цього справа не дійде.

На відміну від спадкової можлива також «нав'язана» іззовні схильність до онкологічного захворювання. Така «нав'язаність» буває постійною (скажімо, постійне проживання в зоні високої радіоактивності, поблизу «брудного» хімічного заводу тощо) або тимчасовою (сильний стрес, нетривале перебування у зоні високої радіоактивності, тимчасова робота на «брудному» хімкомбінаті тощо).

У свою чергу, нав'язана схильність може бути загальною (опромінення всього організму, споживання продуктів, забруднених пестицидами) або локальною, яка зачіпає лише окремі клітини, тканини або органи (дія сажі на шкіру сажотруса, низькоякісна косметика, яка містить подразнювальні речовини, тощо). Вона може бути також «нецільовою», тобто впливати на різні функції організму (пригнічення імунної системи, індукція геномної нестабільності, блокування чутливості до сигналів на апоптоз), або «цільовою» (спричиненою ДНК-тропними агентами, пухлиноасоційованими вірусами, інфікуванням ретровірусами. В усіх цих випадках спостерігатиметься пошкодження геномів, геномна нестабільність і подальші наслідки, пов'язані як з особливостями «нав'язування», так і зі станом захисних та контролюючих систем організму. І перебіг пухлинної хвороби, і результат лікування залежатимуть від усіх цих особливостей. Власне, і саме лікування

слід було б проводити, виходячи з причин виникнення пухлини. Тільки цього медицина поки що не вміє.

Зрозуміло, все це лише загальна схема, яку можна і треба доповнювати. Життя набагато різноманітніше, винахідливіше і складніше. Але принципово ця схема наочно ілюструє, чим є наше життя на молекулярно-генетичному рівні і яке місце в ньому належить пухлинам.

Отже, на молекулярно-генетичному рівні наше життя — це наростаюче від народження (і навіть раніше — від початку ембріогенезу, а у випадку спадкових хвороб ще раніше — в ряду того, що називають зародковою лінією) нагромадження пошкоджень геномів усіх клітин в усій їх геномній сукупності. Адже організм як багатоклітинне утворення є водночас і багатогенним утворенням. Фенотипічним проявом нагромадження пошкоджень сукупного геному організму є, з одного боку, індивідуальні особливості всіх видів відхилень від певної норми, а з другого, — єдина спрямованість цих змін, яка віддаляє організм від ідеального здоров'я. Магістральний напрям життя будь-якого індивідуума, зумовлений нагромадженням пошкоджень сукупного гена, — це старіння, яке веде до того, що геронтологи називають «здоровою старістю». Тобто йдеться про повільне, рівномірне для всіх тканин та органів одряхління.

Старіння — найуніверсальніша (і перша за масовістю) форма порушення геному — зі своїм фенотипічним проявом, своїм комплексом змін. Але до «здорової старості» доживають далеко не всі. Фінал, буває, настає навіть у дитячому або молодому віці внаслідок багатьох класичних спадкових хвороб. Спадкова хвороба як стан організму і є фенотипічним проявом спадкового дефекту (друга форма порушень геному). Це та класика, з якої почали аналізувати вплив порушень у геномі на зовнішні ознаки людини. Таке має місце в разі мутації в зиготі, коли інактивуються обидва алелі (рецесивна мутація у гомозиготному стані), або мутації, яка порушує функцію одного алеля при нормальному другому (домінантна мутація), чи за інактивації мутацією одного алеля і утримання (після цього на дуже тонкій ниточці життя) у межах норми даної функції другого алеля, поки він не мутував уже в сомі, і т.д. Крім того, існують мутації, які меншою мірою порушують функцію алеля. Їм відповідають стерті форми спадкових патологій і різні варіанти схильності до «звичайних» хвороб. Усі ці спадково набуті кожною людиною від батьків «свої» порушення у геномі (як у «значущих», так і в «незначущих» його ділянках) однакові у момент народження в усіх клітинах. Згодом до них додаються порушення, які нагромаджуються з віком.

Третя форма порушення геному — поява нестабільності, яка призводить до утворення пухлини. Пухлина — це теж фенотипічний прояв окремого випадку порушень геному у вигляді нестабільності. Тобто таких порушень, кількісні і якісні показники яких наростають з часом не монотонно, а із самоприскоренням. Щоб таке сталося, мають відбутися додаткові зміни або у самому геномі за рахунок якихось внутрішніх процесів, або за рахунок привнесення іззовні додаткової інформації онкогенними вірусами. Суть цих змін — в ослабленні контрольних механізмів. А центральним пунктом буде ослаблення контролю самознищення. Неконтрольована проліферація (саме те, що відрізняє пухлини від інших патологій) є одним з фенотипічних проявів нестабільності геному і засобом його подальшого розвитку за рахунок мультиплікації всіх життєздатних нестабільних геномів. Усі варіанти порушень геному взаємопов'язані.

Спадкові хвороби майже завжди у тій чи іншій формі призводять до нестабільності геному і збільшують імовірність пухлиноутворення. Інша справа, що за спадкових хвороб (особливо класичних, тобто з яскравим проявом) до пухлини часто просто не доживають

через сильні порушення в організмі від основної патології. Але нестабільність геному при цьому (навіть якщо вона не пряма, а опосередкована) однаково існує.

Ось таке наше життя на геномному рівні. Незалежно від того, матимемо ми ідеальну спадковість або спадкові хвороби, існуватимемо в умовах ідеальної екології або в «брудній» реальності, зуміємо налагодити бездоганно впорядкований побут чи поводитимемо себе вкрай легковажно, — за будь-яких варіантів нагромадження порушень у геномах всіх клітин організму неминуче. Тільки швидкість такого нагромадження та його характер будуть дуже різними.

Інакше кажучи, дорога в житті одна, тільки її довжина для всіх різна, та й рельєф дуже неоднаковий. Щодо довжини дороги все зрозуміло. А от її рельєф — це фенотипічні прояви порушень геному, їх нагромадження — фенотип старіння. Нестабільність наростає і загрожує передраковим станом, а там і появою пухлини, пухлинною хворобою. Так і живемо (поки живемо).

### ЩО РОБИТИ?

Традиційно годилося б спочатку запитати, хто винний. Та відповідь на це запитання вичерпно проста: *c'est la vie*. Втім, проголошувати винним саме життя немудро. А от що робити, якщо життя справді таке, яким воно є, і від цього нікуди подітися, — годилося б знати. Спершу варто оцінити, яке ж воно у плані впливу на наші гени, це *c'est la vie*. Навіть загального погляду досить, аби зрозуміти, наскільки воно непросте вже сьогодні і як ускладнюватиметься з часом.

Найтривожнішим чинником є кількість нових мутацій, які виникають у людській популяції у кожному поколінні. Це те, що досі перебуває за межами можливого впливу. Оцінюючи їх за тривалий період часу, тобто починаючи з дотехногенної ери (а то був найчистіший період існування людства), вчені з'ясували, що кількість значущих мутацій, тобто із замінами амінокислот у кодуючій ділянці геному людини, сягає 4,2 на покоління. З них як мінімум 38 % (1,6 значущої мутації на покоління) є шкідливими і постійно елімінувалися добром (коли він був). Така частота шкідливих мутацій близька до верхньої можливої межі для видів з низькою репродуктивною активністю, до яких належить людина [35]. З такою цифрою можна і не погоджуватися, що часом і відбувається. Тільки поправки при цьому роблять не в бік зниження, а в бік збільшення приблизно вдвічі [36]. Коли добір працював, такі мутації з популяції елімінувалися (за жорстоким принципом добору) разом з їхніми носіями.

Приблизно з другої чверті XX ст. добір у людській популяції, якщо й не припинився повністю, то, принаймні, став неефективним. Соціально — це найбільше досягнення людської цивілізації. Але біологічна основа її від цього не стала іншою. Як було проаналізовано вище, дуже багато генів (скоріш за все, більшість з них) за наявності у них дефектів з якоюсь ефективністю впливають на зростання порушень у геномі і, таким чином, нагромаджуючись, можуть потенціювати канцерогенез. Тому можна з упевненістю прогнозувати зростання кількості пухлин, особливо у розвинених країнах, де внаслідок негативного, нульового або близького до нього приросту населення, а також високого рівня медицини і соціальних умов, мутації нагромаджуватимуться у геномах населення особливо інтенсивно.

Але й самі люди сприяють цьому процесові у міру своїх сил і можливостей. Стрімко зростають порушення імунної системи. Нині вже набуває поширення так звана множинна чутливість. Вона полягає у виникненні гіперчутливості не лише до якогось класу речовин,

а навіть до одного єдиного агента з утворенням неспецифічної гіперчутливості, симптоми якої зберігаються і після зникнення сполуки, яка ініціювала захворювання. Це означає, що, на відміну від випадків звичайної алергії, після першого контакту (певної тривалості) подальші повторення зустрічі з алергеном вже не потрібні — хворобливий стан зберігається весь час. До таких ініціюючих агентів належать майже всі надбання цивілізації: косметика, детергенти, пестициди тощо. А каскад патологічних процесів, який виник і самопідтримується, призводить до руйнування імунної системи, нирок, нервової системи і т. д. Патологій і причин, які їх викликають, стає дедалі більше. І вони справляють дедалі сильніший тиск на геноми.

Так що ж все-таки робити? Перше — побачити те, що є насправді. А є багатогранний процес, який кожен спеціаліст бачить з позицій своєї професії. (До речі, автор усвідомлює, що він теж не виняток. Його завдання — спробувати оцінити багатогранну проблему пухлиноутворення з позиції молекулярної генетики. І якщо фахівці з інших галузей дослідять інші аспекти цієї проблеми, отримаємо загальну картину.) Спочатку зберемо відповіді, які вже існують, очевидні і містять конкретні рекомендації. Щоб дотримуватися цих рекомендацій, не варто чекати, коли почуємо «дзвін по собі».

У геронтологів є кредо, наділене силою абсолютної істини: «Найкращий спосіб подовжити життя — це не вкорочувати його». Перефразуючи, онколог може сказати: «Найкращий спосіб віддалити (в ідеалі за горизонт життя) «свою» пухлину — це не наближати час її появи». Для цього треба лише додатково не погіршувати свій статус. І резервів тут напрочуд багато. Найпоширеніший сьогодні спосіб наближення терміну появи «своєї» пухлини — це куріння.

Про його шкоду стільки написано, що повторювати немає сенсу. Величезна кількість людей щорічно вмирає від наслідків куріння (серед яких пухлини посідають почесне місце). А якщо додати сюди ще й тих, що стали від нього інвалідами, то можна з упевненістю стверджувати, що людство перебуває у стані безперервної війни, яка не знає перемир'я. Вона триває на територіях усіх країн, у ній беруть участь усі народи. Добровольці безперервно рекрутуються і йдуть на фронт. Причому від наслідків куріння гинуть і ті, хто сам не курить (адже на війні гинуть не тільки солдати). Ось лише один приклад.

У дітей, народжених від матерів, які не курили, але зазнавали впливу цигаркового диму під час вагітності, виявлено значно (!) вищий рівень мутацій в одному з генів, асоційованому з раком, ніж у дітей, народжених від матерів, які не курили і не дихали цигарковим димом [37]. А серед новонароджених від матерів, які курять, збільшується частота розвитку лейкозів і лімфом. Так і живемо — «на війні як на війні».

Існує багато загальнодоступних способів віддалити «свою» пухлину. Все залежить лише від бажання кожної конкретної людини. Потрібно уникати стресів, оскільки під час стресів може знижуватися точність реплікації ДНК. Стреси — це не тільки «псування нервів», а й шлях до пухлин. Якщо можете, уникайте їх, «тримайте нерви у руках». Антиканцерогенну активність має переважаючий катехін чаю — епігалокатехін-галлат, що доведено і *in vitro*, і *in vivo* [38]. Отже, пийте чай (але тільки свіжозаварений).

Наступний профілактичний ешелон має вже організовуватися спеціально. Він пов'язаний з обов'язковими для нормального життя компонентами харчування, які не завжди у ньому присутні у необхідній кількості. Таких компонентів кілька. Вони знижують рівень процесів, які призводять до нестабільності геномів клітин. Рівень же цей у реальному житті надто часто перевищує все припустиме. Це найнаочніше видно під час аналізу

порушень, викликаних відомими причинами (оскільки їх можна проаналізувати). Так, обстеження зразків крові великої групи чорнобильських ліквідаторів навіть через десять років після аварії виявило геномну нестабільність, яка тестується за частотою хромосомних аберацій.

У здорових донорів рівень хромосомних аберацій становив  $0,8 \pm 1,0$ , а у ліквідаторів —  $11,0 \pm 0,24$ , тобто у середньому він був майже у 14 (!) разів вищим. Рівень глутатіону в еритроцитах становив у нормі 2,4—3,6 мкмоль/мл, у ліквідаторів —  $1,7 \pm 0,72$  мкмоль/мл. Продукція радикала кисню  $O_2^-$  нейтрофілами (нМ/106 клітин за 1 год.) була 26,5 у нормі і 64,3 — у ліквідаторів; перекису водню — відповідно 18,3 проти 103,6 тощо [39]. Усе це свідчить, що первинний вплив — радіація — викликала масоване пошкодження геномів і одночасно призвела до дуже потужного окислювального стресу (це класика радіобіології). Так був створений і запущений цикл, який самопідтримується. Придушені системи протиокисдантного захисту не здатні впоратися з перекисами і радикалами, які утворюються навіть у нормі. Вони забирають на себе універсальний «дезактиватор» — глутатіон, необхідний тією чи іншою мірою для підтримання нормального статусу всіх систем клітини. Але його також не вистачає.

Збільшений вміст перекисів і радикалів веде до додаткового порушення геномів, що добре вивчено експериментально, і, крім того, придушує репараційну систему (втім, як і всі інші). Порушення геному за масованого (навіть нетривалого) руйнуючого впливу призводить до його нестабільності, яка, у свою чергу, спричиняє інактивізацію (всіма шляхами) окремих генів та їхніх блоків, що зумовлює необхідність негайної репарації. Апоптоз та імунний нагляд усувають серйозні порушення. Але й вони зазнали ушкоджень і не можуть бути повністю відновлені, коли придушена решта систем.

Центральною, критичною, ключовою ланкою циклу порушень, яка не дає змоги всім іншим поступово повернутися до норми, є нестабільність геному. Адже якщо нестабільність виникла і деякий час проіснувала, це означає, що вже з'явилися «базові» генетичні зміни (точкові мутації, делеції, транслокації тощо), які не були правильно зарепаровані і залишились у клітині «назавжди». Так реалізується нестабільність, тобто геном змінюється настільки, що він тепер сам генетично детерміновано забезпечує постійну нестабільність самого себе. Це єдине порушення у клітині, яке не можна повернути до норми за самою суттю явища. Воно ж не дає можливості повернутися до норми іншим системам, оскільки нестабільність — джерело порушень у геномі, які безперервно відбуваються і безперервно репаруються з нагромадженням мутацій у генах, відмиранням клітин.

Ось і виходить — понад шістнадцять років тому люди зазнали впливу радіації, а наслідки його залишились досі. І збережуться (у більшості, тобто у тих, у кого цей цикл замкнений і функціонує) до кінця. З наростанням різних патологій, у тому числі й пухлин. Тут потрібно зробити дуже істотне уточнення. Обстежували тих, хто вижив впродовж постчорнобильських років. Але ж багато людей до такого обстеження просто не дожили — у них порушень було ще більше.

Проте Чорнобиль — це апофеоз. У світі таких глобальних катастроф більше не було. (А для тих, хто пережив і не пережив її, — це катастрофа на молекулярному рівні.) Але менші відбуваються постійно і скрізь. І маємо думати про те, щоб вони не спричиняли замикання циклів, на вершині яких стоїть нестабільність геному. Для цього слід підвищити потенціал взаємопов'язаних і взаємозумовлених захисних систем. Однак найзагальнішою системою, яка захищає на першому рубежі атаки від руйнувань, спричинених практично всіма пошкоджуючими агентами (крім біологічних), є система

антиоксидантного захисту. Адже вона протистоїть перекисам і радикалам. А саме їх в організмі найбільше серед усього того шкідливого, що він містить у нормі і за будь-яких пошкоджень та ще й одержує іззовні.

Перекисні і радикальні групи, як осередки пожежі, виникають на всіх макромолекулах. І якщо такі групи не прибрати, макромолекула зазнає стійкого ушкодження. Прибирають їх системи антиоксидантного захисту. Серед них найуніверсальнішою є система глутатіону (глутатіон і ферменти, які його утворюють і перетворюють після того, як він прийняв на себе перекис або радикал). Але система глутатіону має одну дуже важливу особливість — вона селенозалежна. Тому селен (у будь-якій розчинній сполуці) є одним з природних протекторів, якого організмові часто бракує. Принаймні у їжі більшості людей його вистачає переважно лише для того, щоб не виникло явних клінічних проявів. Проте для створення резервних систем захисту цього часто виявляється замало. Резерви — це не просто складування «про запас». Це те, що миттєво реалізується за мікро- і макростресових ситуацій, які виходять за межі монотонного плину подій і з яких складається життя.

Ще одна група природних антиоксидантів, які захищають ДНК, — токофероли (з них найвідоміший альфа-токоферол — вітамін Е) і бета-каротин. Спочатку бета-каротин розглядали передусім як джерело вітаміну А. Але згодом з'ясувалося, що він сам по собі потужний протектор. Щодо вітаміну А, то він з бета-каротину утворюється «у разі потреби», тобто природним шляхом. Такий механізм фактично виключає негативний його вплив навіть за значних коливань самого бета-каротину в їжі. Єдине попередження: навіть природними антиоксидантами не можна захоплюватися. Передозування цих протекторів веде до придушення синтезу в організмі його рідних внутрішньосинтезованих антиоксидантів. Тому доза має відповідати тій, яка за повноцінного, збалансованого харчування міститься в добовому раціоні людини.

До обов'язкових компонентів протиоксидантного захисту належить і вітамін С. Але також у межах нормальної добової потреби, інакше він сам почне діяти «з точністю до навпаки» — замість захисту від перекисів і радикалів викличе окислювальний стрес (на цьому ґрунтується лікування великими дозами вітаміну С під час грипу).

Найскладнішою проблемою є безпосередня стабілізація геному. Відомо багато препаратів, котрі рекомендуються як антимуутагени або такі, що показали себе як антимуутагени під час експерименту. Але у переважній більшості випадків їхня антимуутагенна дія тестувалася за мутаціями (звичайно точковими) добре вивчених генів у модельних системах. Їхня діяльність у клітині, крім зниження кількості мутацій, переважно не досліджувалася. До чого приведе їх використання як профілактичних засобів, до кінця не зрозуміло. Тому реально можна обговорювати або природні, або добре вивчені препарати, які вже давно застосовуються.

Згідно з численними спостереженнями, до таких препаратів, покликаних стабілізувати геном, належить фолієва кислота. Вона, судячи з досвіду її застосування, перешкоджає появі хромосомних порушень, а судячи з експериментальних даних, взагалі стабілізує геном [40]. Досить несподівано з'ясувалося, що до стабілізаторів геному належить і аспірин [41]. Взагалі аспірин має напрочуд багатопланові, корисні властивості. Причину цього ще потрібно з'ясувати. Але у малих дозах його вже рекомендують як протектор ішемічної хвороби, який не має побічної дії. І дуже добре, що він справляє ще й геностабілізуючий ефект.

Для імунної системи стимуляторів описано стільки, що це викликає занепокоєння. Крім того, для постійної підтримки імунної системи у належному стані, до того ж з необхідними резервами на випадок потреби, стимулятори взагалі не придатні. За тривалого застосування вони виснажать те, що короткочасно стимулювали. Придатними можуть бути тільки природні компоненти. Мабуть, «найприроднішим» є мікроелемент цинк.

Останнім часом з'ясувалася ключова роль цинку у багатьох регуляторних процесах, в яких він бере участь у комплексі з певними групами білків, так званими цинковими пальцями. Будучи природним компонентом їжі, він не виснажує імунну систему, діє на неї не як стимулятор, а як «нормалізатор» — постійно необхідна складова. Загалом цинку навколо нас — вдосталь. І застосовувати його як препарат начебто немає підстав. Але це за суто формальної оцінки ситуації — за елементним складом продуктів харчування і води. Особливістю харчування населення багатьох країн є використання в їжу великої кількості (у процентному відношенні) продуктів, які виготовляються із зерен злаків (пшениці, рису тощо). В них багато фітинової кислоти, котра хелатує двовалентні катіони, до яких належить цинк, і блокує їх засвоєння. Тому можливі парадоксальні ситуації, за яких хімічний аналіз виявить надлишок цинку у добовому раціоні, а для організму така велика його кількість реально обернеться дефіцитом.

Таким чином, поєднавши компоненти, які сприяють захисту і стабілізації геному, можна отримати дуже корисний набір протекторів. Поки що таких комплексних препаратів немає. Але навіть ті окремі набори, які є, можуть виявитися корисними. Особливо, якщо орієнтуватися не на лікувальне дозування, а на дозу нормальних щоденних потреб.

## C'EST LA VIE

Цілком можливо, що аналіз проблеми іншими фахівцями приведе до додаткових і загальнодоступних в усьому діапазоні профілактики рекомендацій. Поки ж безсмертне гасло всіх часів і народів: «Порятунок потопаючих — справа рук самих потопаючих» залишається у силі. Тільки щодо пухлин у нього є дуже висока невизначеність, яка ускладнює будь-яку профілактику. Добре відомо, що існує багато людей, які не вдаються до жодної профілактики і про пухлини знають лише з чуток, однак доживають до глибокої старості, не зазнавши на собі, що це таке. Водночас є й такі, котрі дотримувалися всіх можливих і неможливих запобіжних заходів і все-таки не вбереглися. Так навіть позбавляти себе радощів життя, витратити час на якісь профілактичні заходи, якщо жодної гарантії це не дає? Справді, гарантії не дає. Знижується лише ймовірність. Але в цьому світі взагалі ніхто нікому і ніколи жодної гарантії не дає і дати не може.

Досі єдина гарантія пов'язана з тим, що «дорога в житті одна». А решта — події ймовірнісні. Однак популяційно, статистично така ймовірність визначається з високою коректністю і свідчить, що для багатьох краще або навіть просто життєво необхідно здійснювати профілактику, вдаватися хоча б до елементарних запобіжних засобів і, звичайно ж, не грати в пухлинну рулетку.

Але в індивідуальному плані ми стикаємося з деяким «принципом індивідуальної невизначеності». Строгих індивідуальних прогнозів коректно зробити неможливо. Отож, непевність залишається. Тому кожний має вирішувати сам, «що робити». Що, зрештою, він і робить. У загальній формі, звичайно. C'est la vie.

32. Кордюм В.А. И тогда я сел писать эту книгу: Не совсем обычные представления о генетике человека. — Киев, 1993. — 248 с.

33. *Nicolaides N.C., Littman S.J., Modrich P., Kinzler K.W., Vogelstein B.* A naturally occurring hPMS2 mutation can confer a dominant negative mutator phenotype // *Mol. and Cell. Biol.* — 1998. — **18**, N 3. — P. 1635—1641.
34. *Kolesnitchenko V., King L., Riva A., Tani Y., Korsmeyer S.J., Cohen D.I.* A major human immunodeficiency virus type 1-initiated killing pathway distinct from apoptosis // *J. Virol.* — 1997. — **71**, N 12. — P. 9753—9763.
35. *Eyre-Walker A., Keightley P.D.* High genomic deleterious mutation rates in hominids // *Nature (Gr. Br.)*. — 1999. — **397**, N 6717. — P. 344—347.
36. *Crow J.F.* The odds of losing at genetic roulette // *Ibid.* — P.293—294.
37. *Seppa N.* Exposure to smoke yields fetal mutations // *Sci. News.* — 1998. — **154**, N 14. — P. 213.
38. *Naasani I., Eimiya H., Tsuruo T.* Telomerase inhibition, telomere shortening and senescence of cancer cells by tea catechins // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* — 1998. — **249**, N 2. — P. 391—396.
39. *Alaoui Y.A., Zybina A., Katashkova G., Nikiforov N., Emerit I.* Etude de plusieurs biomarqueurs du stress oxydatif chez des liquidateurs de Tchernobyl: [Rapp.] *Reun. hiver Soc. Fr. Rech. Radicaux Libr. (Paris, 3 juill., 1998)* // *C. r. Soc. sci. biol.* — 1998. — **192**, N 6. — P. 1199.
40. *Duthie S.J.* Folic acid deficiency and cancer. Mechanisms of DNA instability // *Brit. Med. Bull.* — 1999. — **55**, N 3. — P. 578—592.
41. *Ruschoff J., Wallinger S., Dietmaier W., Bocker T., Brockhoff G., Hofstadter F., Fishel R.* Aspirin suppresses the mutator phenotype associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer by genetic selection // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 1998. — **95**, N 19. — P. 11301—11306.
42. *Eisenberg D., Marcotte E.M., Xenarios I., Yeates T.O.* Protein function in the post-genomic era // *Nature.* — 2000. — **405**, N 6788. — P. 823—826.

---

*В. Кордюм*

У СВІТЛІ МОЛЕКУЛЯРНОЇ ГЕНЕТИКИ  
(Сучасні уявлення про основні  
механізми онкогенезу)

Резюме

В огляді проблема онкогенезу розглядається з позицій молекулярної генетики. Особливу увагу приділено нестабільності геному як основній причині виникнення злоякісного росту клітин. Відзначається, що нестабільність геному постачає матеріал для добору. Імунний нагляд, прибираючи все, що він у змозі прибрати, формує у кожного хворого «свою» пухлину, яка не сприймається ним (імунним наглядом) як така, що підлягає знищенню.



*V. Kordyum*

FROM THE POINT OF VIEW  
OF MOLECULAR GENETICS

(Modern conceptions about basic mechanisms of oncogenesis)

Summary

The problem of oncogenesis from the point of view of molecular genetics is analyzed. The special attention is paid to the genome instability as the main reason of the malignant cell growth. It is pointed out the genome instability provides the material for the selection. An immune control system destroys everything, what it can destroy. But at the same time it creates the «own» tumor for each patient, which is not recognized by the immune control system as a harmful one.