

# Глава 3

## Предотвращение и лечение рака

Многие боятся рака больше, чем любой другой болезни. Перспектива быть медленно и болезненно съедаемым этой болезнью на протяжении нескольких месяцев или даже лет ужасает. Вероятно, именно поэтому рак вызывает наибольший страх среди всех серьезных недугов.

Когда СМИ сообщают об открытии нового химического канцерогена, публика это замечает и быстро реагирует. Некоторые канцерогены вызывают откровенную панику. Именно так произошло несколько лет назад в случае с Alar — химикатом, которым обычно опрыскивали яблоки для стимулирования их роста. Вскоре после публикации доклада Совета по охране природных ресурсов (National Resources Defense Council, NRDC) под названием «Недопустимый риск: пестициды в пище наших детей»<sup>1</sup>, телепередача 60 Minutes посвятила часть эфирного времени Alar. В феврале 1989 г. представитель NRDC заявил на передаче 60 Minutes, что этот химикат, используемый при выращивании яблок, — «наиболее мощный канцероген в пищевой промышленности»<sup>2,3</sup>.

Общественная реакция не заставила себя долго ждать. Одна женщина позвонила в полицию штата с просьбой остановить школьный автобус, чтобы забрать яблоко у ее ребенка<sup>4</sup>. Школы Нью-Йорка, Лос-Анджелеса, Атланты, Чикаго и других городов по всей стране прекратили кормить детей яблоками и продуктами из них. По словам бывшего председателя Американской ассоциации производителей яблок Джона Райса, яблочная промышленность

серьезно пострадала, ее убытки превысили 250 млн долл.<sup>5</sup> Наконец, в ответ на общественный протест в июне 1989 г. производство и использование Alag было прекращено<sup>3</sup>.

Истории, подобные этой, не редкость. На протяжении последних десятилетий в популярной прессе было названо несколько химических веществ, провоцирующих рак. Возможно, вы слышали о некоторых из них:

- амизол, или аминокамитрол (гербицид, используемый при выращивании клюквы, вызвавший «клюквенную панику» в 1959 г.);
- ДДТ (вещество, получившее широкую известность после публикации книги Рэйчел Карсон *Silent Spring* («Безмолвная весна»<sup>\*</sup>);
- нитриты (используемые как консерванты, фиксаторы окраски и усилители аромата в мясных продуктах, например в сосисках и беконе);
- краситель амарант;
- искусственные подсластители (включая цикламат и сахарин);
- диоксин (загрязняющее вещество, используемое в промышленности и при производстве «Агента Оранж» — вещества, которое применялось для уничтожения листьев во время войны во Вьетнаме);
- афлатоксин (ядовитое вещество грибкового происхождения, обнаруживаемое на плесневелом арахисе и кукурузе).

Мне хорошо знакомы эти печально известные химические вещества. Я был членом экспертного совета по сахарину и политике безопасности продуктов питания Национальной академии наук (1978—1979 гг.), которому было поручено оценить потенциальную опасность сахараина в то время, когда общество было охвачено волнением после предложения о запрете этого искусственного подсластителя, выдвинутого Управлением по контролю за продуктами и медикаментами США. Я был один из первых ученых, выделивших диоксин; я был вхож в лабораторию Массачусетского технологического

---

\* Впервые книга была издана в 1962 г. *Прим. ред.*

института, где проводилась важнейшая работа по изучению нитритов, и посвятил много лет изучению афлатоксина — одного из наиболее мощных канцерогенов (по крайней мере, для крыс) — и последующей публикации научных работ по результатам этих исследований.

Несмотря на то что свойства всех химических веществ сильно различаются, все они схожим образом вызывают раковые заболевания. И в каждом случае исследования показали, что эти вещества могут увеличивать частоту заболевания раком среди подопытных животных. Отличным примером служат нитриты.

## Сосиска — бомба замедленного действия

Если вы отваживаетесь называть себя человеком средних лет или старше, то, увидев фразу «Нитриты, хот-доги и рак», вы, возможно, встрепенетесь, кивнете и скажете: «О да, я что-то такое припоминаю». Что касается более молодого поколения — что ж, почитайте внимательно, потому что забавно наблюдать, как история повторяется.

Время: начало 1970-х гг. Обстановка: война во Вьетнаме подходит к концу, имя Ричарда Никсона скоро начнет навсегда ассоциироваться с Уотергейтским скандалом, энергетический кризис вот-вот приведет к очередям на заправочных станциях, а нитрит становится главной темой газетных заголовков.

*Нитрит натрия*: консервант для мясных продуктов, используемый с 1920-х гг.<sup>6</sup> Убивает бактерии и придает аппетитный розовый цвет и желаемый вкус сосискам, бекону и мясным консервам.

В 1970-х гг. в журнале *Nature* была опубликована информация о том, что нитрит, который мы употребляем в пищу, может вызывать образование в нашем организме нитрозамина<sup>7</sup>.

*Нитрозамины*: опасная группа химических веществ. По данным Национальной токсикологической программы<sup>8</sup>, «имеются достаточные основания считать человеческими канцерогенами» не менее 17 нитрозаминов.

Остановимся на секунду. Почему страшные нитрозамины можно «считать человеческими канцерогенами»? Короткий ответ: опыты на животных показали, что при увеличении дозы этого химического вещества также возрастает частота заболеваний раком. Но этого недостаточно. Нам необходим более полный ответ.

Рассмотрим один из нитрозаминов, NSAR (N-нитрозосаркозин). В ходе одного из исследований 20 крыс разделили на две группы и каждой из групп дали различные дозы NSAR. Крысы одной группы получали дозу вдвое больше, чем крысы другой. Среди крыс, получавших меньшую дозу вещества, лишь около 35% умерло от рака горла. А среди крыс, получавших более высокую дозу, 100% умерло в течение второго года эксперимента<sup>9-11</sup>.

Сколько NSAR давали крысам? Обе группы получали невероятное количество вещества. Позвольте мне объяснить, что имеется в виду под меньшей дозой, приведя пример. Допустим, вы часто приходите домой к своему приятелю и съедаете кучу еды. Вашему приятелю это надоело, и он хочет добавить вам в еду NSAR, чтобы вызвать у вас рак горла. Поэтому он дает вам эквивалент низкой дозы этого вещества, которую давали крысам. Вы приходите к нему домой, и он угощает вас сэндвичем с болонской копченой колбасой, в котором этой колбасы целый фунт! Вы его съедаете. Он предлагает вам еще один, затем еще один и еще... Вам придется съесть 270 000 таких сэндвичей, прежде чем ваш друг отпустит вас домой<sup>9, 12</sup>. И вам повезло, если вы любите копченую колбасу, потому что ваш приятель собирается кормить вас точно так же на протяжении более 30 лет! В таком случае вы получите примерно такую же дозу NSAR (в отношении массы тела), как получали крысы в группе, которой давали низкую дозу.

Поскольку рост частоты заболеваний раком наблюдался не только среди крыс, но и среди мышей, которых различным образом подвергали воздействию этого вещества, NSAR «можно обоснованно считать» человеческим канцерогеном. И хотя не проводились исследования среди людей, чтобы дать такую оценку, все же вероятно, что химическое вещество, подобное тому, которое стабильно вызывает раковые заболевания как у мышей, так

и у крыс, может вызвать аналогичную частоту заболеваний раком у людей. Однако невозможно выяснить, какой для этого должна быть доза вещества, особенно учитывая, что дозы для подопытных животных были такими гигантскими. Тем не менее результаты опытов на животных считаются достаточным доказательством, чтобы «обоснованно считать» NSAR человеческим канцерогеном<sup>9</sup>.

Поэтому, когда в 1970 г. в авторитетном журнале Nature была опубликована статья, в которой утверждалось, что нитриты способствуют образованию в организме нитрозаминов, подразумевая таким образом, что они провоцируют возникновение рака, людей это встревожило. Официальная позиция была следующей: «Уменьшение воздействия на организм человека нитритов и некоторых вторичных аминов, особенно в составе пищи, может привести к уменьшению частоты заболеваемости раком среди людей»<sup>7</sup>. Внезапно нитриты превратились в потенциальных убийц. Поскольку люди подвергаются воздействию нитритов, употребляя консервированное мясо, сосиски или бекон, некоторые продукты питания подверглись жесткой критике. Сосиски были легкой мишенью. Кроме того что в них содержатся добавки вроде нитритов, сосиски могут изготавливаться из измельченных губ, морд, селезенки, языков, горл и прочих мясных субпродуктов<sup>13</sup>. Поэтому, когда разгорелись страсти вокруг нитритов и нитрозаминов, сосиски перестали казаться такими аппетитными. Ральф Нэйдер включил хот-доги в число «самых смертоносных видов оружия в США»<sup>14</sup>. Некоторые группы по защите прав потребителей призывали запретить нитритные добавки, а государственные органы начали серьезно изучать потенциальные проблемы для здоровья, которые могут быть спровоцированы нитритом<sup>3</sup>.

Этот вопрос снова был поднят в 1978 г., когда исследование, проведенное в Массачусетском технологическом институте, выявило, что нитриты способствовали увеличению частоты заболеваемости раком лимфатической системы у крыс. Это исследование, как сообщалось в выпуске Science за 1979 г.<sup>15</sup>, позволило выяснить, что среди крыс, получавших с пищей нитрит, частота заболеваемости раком лимфатической системы в среднем состав-

ляла 10,2%, в то время как тот же показатель среди крыс, не получавших нитрит с пищей, был лишь 5,4%. Этого результата оказалось достаточно, чтобы вызвать общественное волнение. В правительстве, промышленности и научно-исследовательских сообществах разгорелись бурные споры. Когда страсти поутихли, экспертные советы предоставили свои рекомендации, промышленность сократила использование нитрита, и эта тема отошла на задний план.

Подводя итоги этой истории, можно сказать, что даже незначительные научные результаты могут породить широкий общественный резонанс, когда речь идет о канцерогенных химических веществах. Увеличение риска возникновения рака среди крыс с 5 до 10% при увеличении дозы получаемого с пищей нитрита вызвало оживленные дебаты. Несомненно, после обнародования результатов исследования Массачусетского технологического института были потрачены миллионы долларов на анализ и обсуждение этих выводов. А NSAR — нитрозамин, возможно, образующийся из нитрита — был «обоснованно признан возможным человеческим канцерогеном» после нескольких экспериментов на животных, в ходе которых им давали исключительно высокие дозы вещества на протяжении почти половины их жизни.

## Возвращаясь к белку

Смысл сказанного не в том, что нитрит безопасен. Но всего лишь вероятность, насколько бы мала она ни была, что это вещество может вызывать рак, встревожила общество. А что было бы, если бы ученые представили куда более впечатляющие научные результаты, гораздо более значимые? Что если бы существовало химическое вещество, которое вызывало бы рак у 100% подопытных животных, а его практически полное отсутствие в рационе сводило бы риск возникновения рака у животных к нулю? Более того, что если бы это вещество оказывало такой эффект при обычных дозах приема, а не исключительных, как в опытах с NSAR? Нахождение такого вещества сыграло бы ключевую роль в исследовании раковых заболеваний. Это имело

бы огромное значение для улучшения здоровья людей. Можно предположить, что это вещество вызвало бы намного большее беспокойство, чем нитрит или A<sub>la</sub>g и даже афлатоксин — один из самых мощных канцерогенов.

Именно это я, будучи на Филиппинах, и увидел в публикации результатов индийского исследования<sup>16</sup>. Этим веществом был белок, который давали крысам в количестве, соответствующем обычному человеческому потреблению. Белок! Эти результаты были более чем ошеломляющими. В этом индийском исследовании все крысы были предрасположены к развитию рака печени после воздействия афлатоксина, однако лишь те, чей рацион на 20% состоял из белка, заболели, в то время как те, чья пища содержала лишь 5% белка, остались здоровы.

Ученые, включая меня, обычно подходят ко всему скептически, особенно когда сталкиваются с поразительными результатами. На самом деле наша обязанность как исследователей заключается в том, чтобы ставить под сомнение и анализировать подобные провокационные выводы. Мы можем предположить, что данный результат верен исключительно для крыс и не распространяется на другие виды животных и на человека. Не исключено, что на результаты повлияли какие-либо дополнительные неизвестные элементы питания. Может быть, мой приятель, выдающийся профессор Массачусетского технологического института, был прав: номера на клетках во время этого индийского исследования были перепутаны.

Эти вопросы требовали ответа, и я подал заявку на получение двух грантов на проведение исследований от национальных институтов здравоохранения и получил их, о чем уже упоминал ранее. Один из них был дан на изучение людей, другой — на проведение опытов на животных. При подаче обеих заявок я не нагнетал панику, выдвигая предположение, что белок может вызывать раковые заболевания. Проповедуя подобные еретические взгляды, я мог все потерять и ничего не получить. Кроме того, я не был уверен в том, что белок действительно может быть вреден. В ходе экспериментального исследования на животных я вызвался изучить «воздействие *различных факторов* (курсив мой. — К.К.) на метаболизм афлатоксина». Исследование людей, посвященное прежде всего влиянию афлатоксина

на заболеваемость раком печени на Филиппинах, которое было вкратце описано в предыдущей главе, длилось три года. Впоследствии оно было продолжено в ходе гораздо более сложного исследования в Китае (об этом пойдет речь в главе 4).

Необходимо было провести очень глубокое изучение воздействия белка на развитие опухолей. В противном случае оно бы никого не убедило, особенно моих коллег, которые рассматривали бы мой запрос на дальнейшие исследования! Оглядываясь назад, можно признать, что мы, судя по всему, преуспели. Финансирование этого исследования национальными институтами здравоохранения продолжалось в течение последующих 19 лет и помогло привлечь дополнительные средства других научно-исследовательских организаций. Выводы, полученные в ходе этого проекта в результате одних лишь опытов на животных, легли в основу более 100 научных работ, опубликованных в некоторых наиболее авторитетных журналах, многих публичных выступлениях, а также повлекли за собой приглашения участвовать в работе экспертных советов.

### **Права животных**

В этой книге упоминаются экспериментальные исследования на животных, а именно на грызунах (крысах и мышах). Мне хорошо известно, что многие против использования в исследованиях подопытных животных. Мне понятна эта озабоченность. Однако при всем уважении к вашим взглядам я предлагаю вам принять во внимание следующее соображение: вполне вероятно, я бы сегодня не выступал за переход на растительное питание, если бы не описанные опыты на животных, позволившие мне прийти к этому. Как вы увидите позднее, выводы и принципы, разработанные на основе исследований на животных, значительно повлияли на мою интерпретацию дальнейшей работы, включая «Китайское исследование».



Один вопрос, связанный с этой проблемой, заключается в том, существует ли альтернативный способ получить ту же информацию без проведения опытов на животных. На сегодня я не нашел такого способа, даже после консультации с моими коллегами, выступающими в защиту прав животных. Эти эксперименты на животных позволили понять очень важные принципы возникновения рака, которые невозможно было бы выявить, изучая людей. Сегодня знание этих принципов может принести огромную пользу окружающим нас живым существам, природе и нам самим.

## Три стадии рака

В своем развитии раковое заболевание проходит три стадии: инициация, промоция и прогрессия. Если использовать приблизительное сравнение, этот процесс напоминает выращивание газона. Инициацию можно сравнить с посадкой семян в почву, промоцию — с началом роста травы, а прогрессию — с периодом, когда рост травы полностью выходит из-под контроля и зарастают все дорожки в саду.

Что же это за процесс, вызывающий успешную «посадку семян» в почву, то есть создающий клетки, предрасположенные к раку? Химические вещества, инициирующие этот процесс, называются канцерогенами. Они чаще всего побочные продукты промышленных процессов, хотя в небольшом количестве могут возникать и в природе, как в случае с афлатоксином. Канцерогены вызывают генетическую трансформацию, или мутацию, нормальных клеток в предрасположенные к раку. Мутация ведет к перманентному изменению генов клетки, воздействуя на ее ДНК.

Вся стадия инициации (рис. 3.1) может произойти в течение очень короткого времени, даже нескольких минут. Это время, которое требуется на поглощение химического канцерогена, его всасывание в кровь, транспор-

тировку к клеткам, переход в состояние активно действующего вещества, прикрепление к ДНК и передачу дочерним клеткам. Когда сформированы новые дочерние клетки, процесс завершен. Генетическая структура дочерних клеток и клеток, которые впоследствии образуются из них, будет навсегда повреждена, увеличивая риск развития рака. За исключением редких случаев, после завершения фаза инициации считается необратимой.



**Рис. 3.1.** Зарождение опухоли в клетке печени под воздействием афлатоксина

На этом этапе нашей аналогии с газоном семена травы были засеяны в почву и готовы прорасти. Инициация завершилась. Вторая стадия роста

называется промоция. Подобно семенам, готовым дать травяные побеги и превратиться в зеленый газон, вновь возникшие клетки, предрасположенные к раку, готовы расти и размножаться до тех пор, пока не превратятся в заметную раковую опухоль. Эта стадия продолжается гораздо более длительный период, чем инициация, у людей это часто длится несколько лет. В течение этого срока вновь образованная группа клеток размножается и становится все больше и больше, пока не сформируется клинически заметная опухоль.

Однако, подобно посеянному в почву семенам, зародившиеся раковые клетки не начнут расти и размножаться, если для этого не будут нужных условий. Семенам в почве, например, требуется нужное количество воды, солнечного света и других питательных веществ, прежде чем они превратятся в полноценный газон. Если один из этих факторов отсутствует или присутствует в недостаточном количестве, семена не прорастут. В случае нехватки какого-либо из необходимых факторов уже после начала прорастания молодые ростки «заснут» в ожидании дальнейшего снабжения необходимыми элементами. И это одна из важнейших характеристик стадии промоции. *Промоция обратима: все зависит от того, обеспечены ли раковым клеткам на раннем этапе необходимые условия для роста.* Именно на этом этапе и становятся очень важны определенные особенности питания. Одни элементы питания, называемые стимуляторами, способствуют росту раковой опухоли. Другие же, антистимуляторы, замедляют развитие рака. Рак развивается, когда в питании присутствует больше стимуляторов, чем антистимуляторов; когда же в питании преобладают последние, развитие рака замедляется или останавливается. Этот процесс может развиваться в обоих направлениях. Невозможно переоценить огромную важность этой обратимости.

Третья фаза, прогрессия, наступает, когда начинается прогрессирующий рост группы сформировавшихся раковых клеток, пока они не нанесут окончательный вред. Это напоминает заросшую лужайку, когда трава проникла повсюду: в сад, на все дорожки и тропинки. Точно так же формирующаяся раковая опухоль может переместиться из своего первоначального места рас-

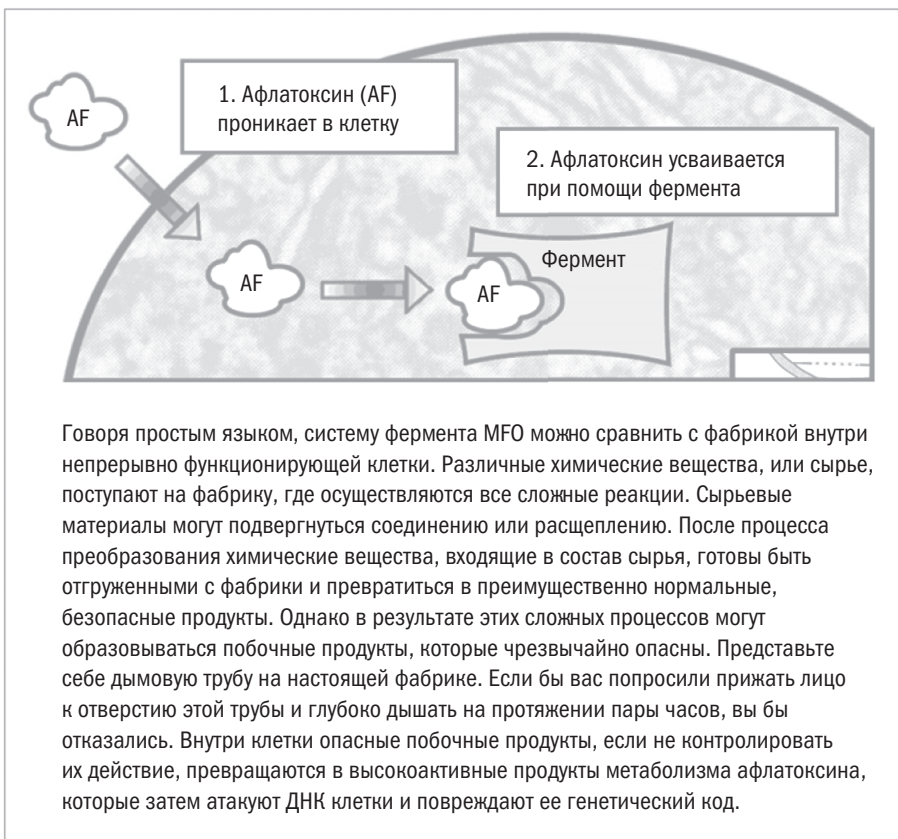
положения в организме и затронуть соседние или отдаленные ткани. Когда раковая опухоль осуществляет эти смертоносные завоевания, она называется злокачественной. Когда она покидает первоначальное место расположения и блуждает по телу, то говорят об образовании метастазов. Эта финальная стадия рака приводит к смерти.

В начале нашей программы имелась лишь самая общая информация о стадиях развития рака. Однако мы знали об этом достаточно для того, чтобы разумно структурировать исследование. У нас было немало вопросов. Могли ли мы подтвердить выводы индийского исследования о том, что низко-белковая диета подавляет развитие рака? И, что еще важнее, почему белок влияет на процесс развития рака? Каковы механизмы этого воздействия, как именно действует белок? Имея такое количество вопросов, мы очень тщательно и серьезно подошли к нашим экспериментальным исследованиям, с тем чтобы получить результаты, которые не смог бы опровергнуть самый подробный анализ.

### Белок и стадия инициации

Как употребление белка влияет на инициацию рака? В ходе нашего первого эксперимента мы пытались выяснить, воздействует ли белок на фермент, отвечающий за метаболизм афлатоксина, оксидазу со смешанной функцией (MFO). Это очень сложный фермент, поскольку он также отвечает за метаболизм медикаментов и других химических веществ, оказывающих как положительное, так и отрицательное воздействие на организм. Парадоксально, но этот фермент может как нейтрализовать, так и активизировать действие афлатоксина. Это чрезвычайно переменчивое вещество.

В тот момент, когда мы начинали наше исследование, мы выдвинули гипотезу, что белок, который мы употребляем, воздействует на темпы роста опухоли, изменяя механизм нейтрализации афлатоксина ферментами печени (рис. 3.2).

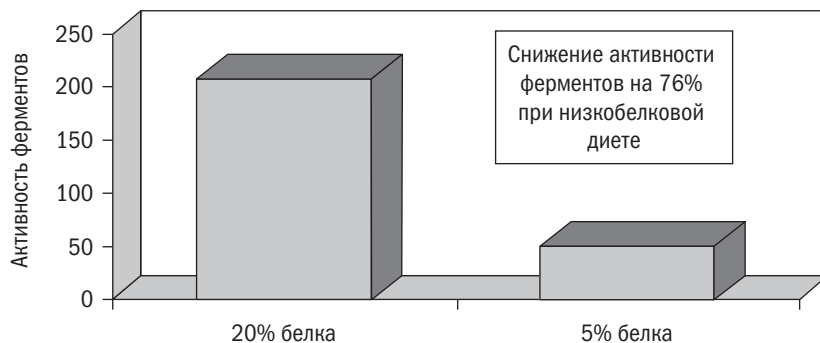


**Рис. 3.2.** Фабрика ферментов

Для начала мы определили, влияет ли количество употребляемого в пищу белка на изменение активности этих ферментов. После серии опытов (рис. 3.3<sup>18</sup>) ответ был очевиден. Активность ферментов можно было легко регулировать, изменяя дозу принимаемого белка<sup>18–21</sup>.

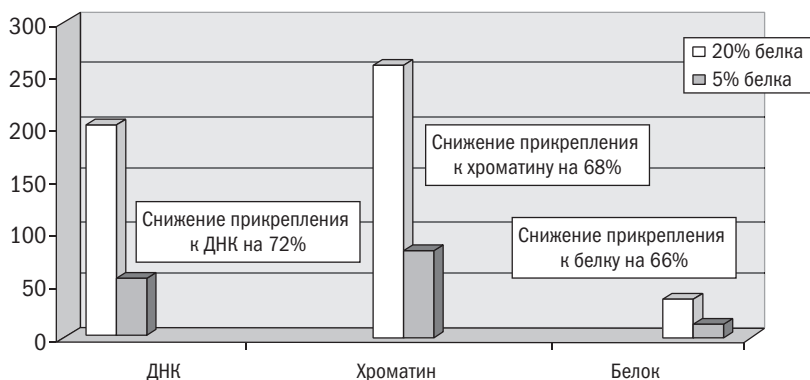
Уменьшение дозы белка в той же пропорции, как это было сделано в первоначальном исследовании в Индии (с 20 до 5%), не только намного, но и очень быстро снизило активность ферментов<sup>22</sup>. Что это означает? Уменьшение активности ферментов в результате низкобелковой диеты означало, что меньшее

количество афлатоксина преобразуется в опасный метаболит афлатоксина, который потенциально мог прикрепиться к ДНК и вызвать ее мутацию.



**Рис. 3.3.** Воздействие белка, получаемого с пищей, на активность ферментов

Мы решили проверить это предположение: действительно ли низкобелковая диета уменьшает вероятность прикрепления продукта афлатоксина к ДНК, вследствие чего образуется меньше аддуктов? Студентка, работавшая в моей лаборатории, Рэйчел Престон, провела эксперимент (рис. 3.4), который показал, что снижение дозы белка ведет к уменьшению количества аддуктов афлатоксина, прикрепляющихся к ДНК<sup>23</sup>.



**Рис. 3.4.** Снижение прикрепления канцерогенов к компонентам клетки вследствие уменьшения белка в составе пищи

Теперь у нас были серьезные доказательства того, что низкобелковая диета может значительно снизить активность ферментов и предотвратить опасное канцерогенное прикрепление к ДНК. Поверьте, это были действительно впечатляющие выводы. Этой информации, возможно, было достаточно, чтобы объяснить, как уменьшение количества употребляемого белка снижает риск развития рака. Но мы хотели знать больше и еще раз убедиться в верности полученного результата, поэтому продолжили искать другие объяснения. Со временем мы выяснили кое-что поистине поразительное. Почти каждый раз, когда мы искали способ или механизм, посредством которого белок оказывает свое воздействие, мы его находили! В частности, мы обнаружили, что низкобелковая диета или ее эквиваленты уменьшали опухоли посредством следующих механизмов:

- меньше афлатоксина поступало в клетку<sup>24–26</sup>;
- клетки размножались медленнее<sup>18</sup>;
- внутри ферментного комплекса происходило множество изменений, снижающих его активность<sup>27</sup>;
- количество важнейших компонентов соответствующих ферментов уменьшалось<sup>28, 29</sup>;
- образовывалось меньше аддуктов афлатоксина, прикреплявшихся к ДНК<sup>23, 30</sup>.

Сам факт, что мы обнаружили более одного способа (механизма) действия низкобелковой диеты, был откровением. Это в значительной мере добавило убедительности результатам, полученным индийскими учеными. А также позволило предположить, что биологические эффекты, хотя нередко их влияние описывается через единственную реакцию, чаще действуют посредством различных, происходящих одновременно реакций, обычно согласованных между собой. Означает ли это, что в нашем организме имеется множество дублирующих систем на случай, если одна из них почему-либо не сработает? Впоследствии по мере

продолжения исследования правдивость этой гипотезы становилась все более очевидной.

Один вывод из нашего исследования был ясен: уменьшение потребления белка значительно снижает вероятность образования опухолей. Этот вывод, хотя и в достаточной мере подтвержденный научными доказательствами, многим показался бы чересчур дерзким.

### Белок и стадия промоции

Возвращаясь к аналогии с газоном, стадию инициации можно сравнить с посадкой семян травы в почву. Мы окончательно выяснили по итогам серии экспериментов, что низкобелковая диета может уменьшить количество семян в нашем раковом газоне в момент «посадки». Это было невероятное открытие, но нам нужно было сделать больше. Нас интересовало: что происходит на стадии промоции рака, на этом крайне важном этапе, когда заболевание обратимо? Распространяется ли положительный эффект низкобелковой диеты, наблюдавшийся на стадии инициации, на стадию промоции?

С практической точки зрения было сложно изучать эту стадию рака из-за нехватки времени и денег. Это дорогостоящее исследование, в ходе которого крыс оставляют в живых до того момента, пока у них не разовьются полноценные опухоли. Для проведения каждого такого эксперимента потребовалось бы более двух лет (обычная продолжительность жизни крыс) и более 100 000 долл. (а в нынешних ценах еще больше). Чтобы ответить на многие имеющиеся у нас вопросы, мы не могли изучать полное развитие опухоли — в таком случае я бы провел в лаборатории 35 лет!

Именно в этот момент мы узнали об одной интересной работе, опубликованной другими учеными<sup>31</sup>, в которой было показано, как измерять крошечные скопления ракоподобных клеток, появляющихся сразу же после завершения стадии инициации. Эти микроскопические скопления клеток получили название «очаги».



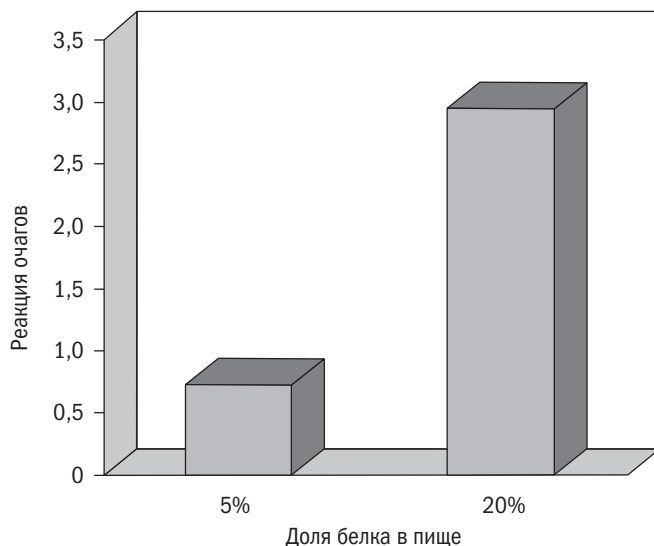
Очаги — это предраковые скопления клеток, которые затем превращаются в опухоли. Хотя большинство очагов не трансформируются в полноценные раковые клетки, они сигнализируют о возможном возникновении рака.

Наблюдая за развитием очагов и измеряя их количество и размер<sup>32</sup>, мы можем косвенно выяснить, как развиваются опухоли и каково возможное воздействие на них белка. Изучая воздействие белка на развитие очагов, а не самих опухолей, мы не обязательно должны тратить всю жизнь и миллионы долларов на лабораторные исследования.

Результаты наших исследований были поистине поразительными. *Развитие очагов почти целиком было обусловлено количеством потребляемого белка независимо от количества потребляемого афлатоксина!*

Этот факт был задокументирован разными способами. Впервые это зафиксировали мои аспиранты Скотт Эпплтон<sup>33</sup> и Джордж Дунаиф<sup>34</sup> (типичное сравнение показано на рис. 3.5). После инициации в результате воздействия афлатоксина очаги выросли (наблюдалась стадия промоции) гораздо больше при рационе, на 20% состоящем из белка, чем при наличии в пище лишь 5% белка<sup>33, 34</sup>.

Вплоть до этого момента животные подвергались воздействию одинакового количества афлатоксина. Но что будет, если изменять степень первоначального воздействия афлатоксина? Будет ли белок оказывать тот же эффект? Мы изучали этот вопрос, давая двум группам крыс высокую и низкую дозу афлатоксина наряду со стандартной базовой диетой. Вследствие этого раковый процесс у этих двух групп крыс начался с различного количества раковых «семян». Затем, на стадии промоции, мы перевели крыс, которым давали высокую дозу афлатоксина, на низкобелковое питание, а крыс, которым давали низкую дозу афлатоксина, — на высокобелковый рацион. Мы хотели выяснить, смогут ли животные, которые изначально получили высокую долю канцерогенных «семян», справиться с этой проблемой благодаря низкобелковой диете.



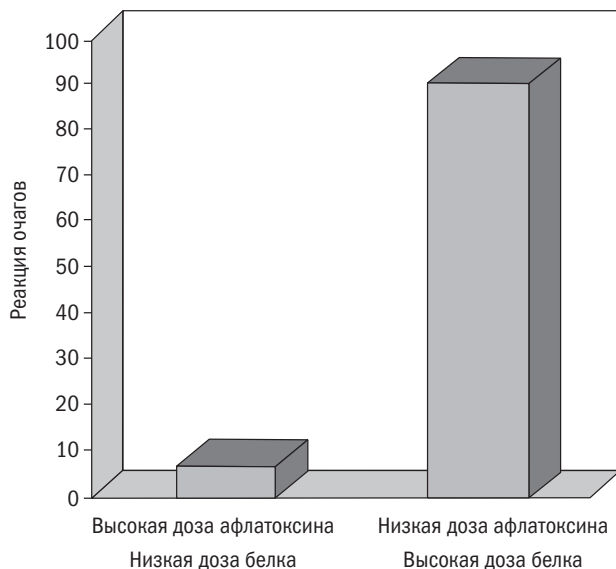
**Рис. 3.5.** Наличие белка в пище и формирование очагов

И снова результаты оказались поразительными (рис. 3.6). У животных с более ярко выраженной стадией инициации (высокая доза афлатоксина) развитие очагов было *существенно меньше* при диете, включающей 5% белка. И наоборот, у животных, у которых стадия инициации началась с низкой дозы афлатоксина, развитие очагов было *гораздо заметнее* при последующем кормлении пищей, содержащей 20% белка.

Принцип был ясен. Развитие очагов, первоначально определявшееся степенью воздействия канцерогена, в действительности в большей мере контролировалось долей белка в питании на стадии промоции. Воздействие белка на стадии промоции превосходит влияние канцерогена вне зависимости от степени первоначального воздействия последнего.

Имея эту базовую информацию, мы спланировали более важный эксперимент. Далее описана пошаговая серия опытов, проведенных моей аспиранткой Линдой Янгмен<sup>35</sup>. Всем животным давали одинаковую дозу канцерогена, а затем попеременно переводили то на 5-процентную, то на 20-процентную белковую диету в течение стадии промоции, продол-

жавшейся 12 недель. Первый период длился с первой по третью неделю, второй — с четвертой по шестую и т. д.



**Рис. 3.6.** Доза канцерогенов и употребление белка

Когда животных кормили пищей, на 20% состоящей из белка, в течение первого и второго периодов (20—20), очаги, как и ожидалось, продолжали увеличиваться. Однако когда животных перевели на низкобелковую диету в начале третьего периода (20—20—5), наблюдалось резкое сокращение развития очагов. А когда животных вновь переводили на пищу, содержащую 20% белка, во время четвертого периода (20—20—5—20), развитие очагов снова усиливалось.

В ходе другого эксперимента рацион животных на 20% состоял из белка в течение первого периода, но во время второго периода их перевели на питание, в котором было 5% белка, при этом развитие очагов резко замедлилось. Однако когда животных вновь перевели на рацион, на 20% состоящий из белка, в течение третьего периода, белок снова оказал огромное стимулирующее действие на развитие очагов.

Все эти эксперименты имели большое значение. Рост очагов обратим, его можно ускорять и замедлять, изменяя долю белка в потребляемой пище на любой стадии их развития.

Эти эксперименты также показали, что организм может «помнить» ранние канцерогенные поражения<sup>35, 36</sup>, даже если впоследствии развитие болезни останавливается под влиянием низкобелковой диеты. Иными словами, воздействие афлатоксина привело к генетическому изменению, которое «дремало» при питании, содержащем 5% белка, а затем, девять недель спустя, «проснулось» и вызвало дальнейшее развитие очагов при увеличении доли белка в питании до 20%. Это означает, что если в прошлом мы подверглись воздействию канцерогена, который вызвал инициацию рака, а затем развитие болезни остановилось, то она может снова активизироваться из-за неправильного питания некоторое время спустя.

Эти исследования показали, что развитие рака регулируется сравнительно небольшими изменениями в потреблении белка. Но какая доза белка чересчур мала, а какая слишком велика? Проводя опыты на крысах, мы проанализировали диапазон от 4 до 24% содержания белка в питании (рис. 3.7)<sup>37</sup>. Очаги не развивались, пока доля белка в пище не достигала 10%. Если же этот показатель превышал 10%, очаги значительно увеличивались при повышении доли белка в рационе. Точно такие же результаты были повторно получены в моей лаборатории приглашенным профессором из Японии Фумийики Хорио<sup>38</sup>.

Наиболее важный вывод из этого эксперимента: очаги развивались лишь тогда, когда доля белка в питании животных достигала или превышала количество, необходимое для нормального развития организма (12%)<sup>39</sup>. Иными словами, когда животные удовлетворяли и превышали свою потребность в белке, начинала развиваться болезнь.

Этот вывод мог иметь большое значение для людей, хотя опыты и проводились на крысах. Я утверждаю это потому, что белки, требующиеся для роста молодых крыс и людей, а также белки, необходимые для поддержания здоровья взрослых крыс и людей, поразительно похожи<sup>40, 41</sup>.