



Мятежная клетка

Рак,
ЭВОЛЮЦИЯ
И НОВАЯ НАУКА
О ЖИЗНИ

КЭТ АРНИ

АНО
АЛЬПИНА НОН-ФИКШН


ТРАЕКТОРИЯ

Кэт Арни

**Мятежная клетка. Рак,
эволюция и новая наука о жизни**

«Альпина Диджитал»

2020

Арни К.

Мятежная клетка. Рак, эволюция и новая наука о жизни /
К. Арни — «Альпина Диджитал», 2020

ISBN 978-5-00-139706-9

Рак встречается почти у всех видов животных и поражает людей с тех пор, как наш вид начал ходить по земле. В книге «Мятежная клетка» Кэт Арни раскрывает секреты нашего самого грозного врага среди болезней. Прежде всего она показывает, что он не столько внешний захватчик, сколько своеобразный «двойной агент»: рак накрепко вплетен в фундаментальные процессы самой жизни. Новые научные данные свидетельствуют, что этот недуг – результат тех же эволюционных изменений, которые позволили человечеству процветать. Эволюция научила нас, как можно перехитрить окружающую среду; но она же помогает делать это и раку – причем в его случае, увы, «окружающей средой» оказываемся мы сами. Объясняя, почему наши представления о раке по большей части ошибочны, Арни, генетик и заслуженный популяризатор науки, с неповторимым остроумием и предельной логичностью знакомит читателей с последними исследованиями клеток-«мошенниц», восстающих против жестко организованного биологического «сообщества», каким является тело, и устремляющихся прямоиком в анархию.

ISBN 978-5-00-139706-9

© Арни К., 2020

© Альпина Диджитал, 2020

Содержание

Введение	8
1	12
Древнее и современное	13
Все твари, большие и малые	19
Размер имеет значение	23
Конец ознакомительного фрагмента.	28

Кэт Арни

Мятежная клетка. Рак,

ЭВОЛЮЦИЯ И НОВАЯ НАУКА О ЖИЗНИ

Переводчик *Мария Смирнова*

Научный редактор *Игорь Самойленко, канд. мед. наук*

Редактор *Андрей Захаров*

Издатель *П. Подкосов*

Руководитель проекта *А. Тарасова*

Ассистент редакции *М. Короченская*

Арт-директор *Ю. Буга*

Корректоры *Е. Барановская*

Компьютерная верстка *А. Ларионов*

© Kat Arney, 2020

This edition is published by arrangement with Aitken Alexander Associates Ltd. and The Van Lear Agency

© Издание на русском языке, перевод, оформление. ООО «Альпина нон-фикшн», 2022

Все права защищены. Данная электронная книга предназначена исключительно для частного использования в личных (некоммерческих) целях. Электронная книга, ее части, фрагменты и элементы, включая текст, изображения и иное, не подлежат копированию и любому другому использованию без разрешения правообладателя. В частности, запрещено такое использование, в результате которого электронная книга, ее часть, фрагмент или элемент станут доступными ограниченному или неопределенному кругу лиц, в том числе посредством сети интернет, независимо от того, будет предоставляться доступ за плату или безвозмездно.

Копирование, воспроизведение и иное использование электронной книги, ее частей, фрагментов и элементов, выходящее за пределы частного использования в личных (некоммерческих) целях, без согласия правообладателя является незаконным и влечет уголовную, административную и гражданскую ответственность.

* * *

КЭТ АРНИ

Мятежная клетка

Рак,
эволюция
и новая наука
о жизни

Перевод с английского



АЛЬПИНА НОН-ФИКШН

Москва, 2022

*Посвящается
жизни, любви и утрате*

Издание подготовлено в партнерстве с Фондом некоммерческих инициатив «Траектория» (при финансовой поддержке Н.В. Каторжного).



Фонд поддержки научных, образовательных и культурных инициатив «Траектория» (www.traektoriafdn.ru) создан в 2015 году. Программы фонда направлены на стимулирование интереса к науке и научным исследованиям, реализацию образовательных программ, повышение интеллектуального уровня и творческого потенциала молодежи, повышение конкурентоспособности отечественных науки и образования, популяризацию науки и культуры, продвижение идей сохранения культурного наследия. Фонд организует образовательные и научно-популярные мероприятия по всей России, способствует созданию успешных практик взаимодействия внутри образовательного и научного сообщества.

В рамках издательского проекта Фонд «Траектория» поддерживает издание лучших образцов российской и зарубежной научно-популярной литературы.

*За кругом круг – вращение все шире,
Хозяина уже не слышит сокол;
Распалось все; держать не может центр;
Анархия распространилась в мире.*

У. Б. Йейтс

Введение

«Рак начинается в тот момент, когда мутации, накопившиеся в клетке, запускают процесс ее бесконтрольного деления».

Не знаю, сколько раз я воспроизводила эту фразу в разных вариантах в течение своей карьеры публициста, пишущего о науке, включая двенадцать лет, проведенных мною в отделе по связям с общественностью в ведущей благотворительной организации, финансирующей изучение рака. За все это время я ни разу не задумалась о том, что эта фраза значит. Или о том, нет ли в ней ошибки.

Рак – заболевание, которое затрагивает каждого из нас. Даже если вам повезло и ни вы сами, ни ваши близкие не столкнулись с ним вплотную, рак остается глобальным недугом, от которого ежегодно умирают миллионы людей по всему миру. Ученые и врачи на протяжении тысячелетий пытались раскрыть причины возникновения этой болезни, ее последствия и способы лечения, но добиться сколько-нибудь заметного прогресса им удалось лишь во второй половине XX века. Сегодня около половины жителей Великобритании, у которых диагностирован рак, могут рассчитывать на то, что им, вопреки болезни, удастся прожить еще десять лет, а то и больше, и количество таких людей, скорее всего, в будущем только увеличится. Для оптимиста это стакан, который наполовину полон.

Мы уже знаем, как лечить рак. Вернее, нам известно, как лечить *некоторые виды* рака. Наилучший способ – обнаружить его как можно раньше и удалить с помощью высокоточного хирургического вмешательства до того, как он начнет распространять метастазы по всему организму. Эффективными могут оказаться лучевые методы; гормональная терапия тоже порой показывает высокую действенность, тормозя развитие рака молочной железы и предстательной железы, – если, конечно, провести ее вовремя. Многие виды рака крови удивительно хорошо поддаются химиотерапии, особенно у детей, а с помощью лекарств можно полностью вылечить рак яичек даже на поздней стадии. Новое поколение иммунных препаратов показало обнадеживающие результаты, хотя они помогают лишь одному из пяти пациентов, их принимающих. Тем не менее для большинства тех, кому не повезло и у кого болезнь уже пошла своим неумолимым ходом, вопрос меняется с «выздоровею ли я?» на «сколько мне осталось?». Иными словами, таких людей интересует не «если», а «когда».

С того момента, когда президент США Ричард Никсон бесславно провозгласил в 1971 году «войну с раком», наше положение практически не изменилось. Пытаясь отвлечь общественное внимание от войны во Вьетнаме и надеясь использовать энтузиазм, порожденный недавней высадкой астронавтов на Луну, Никсон санкционировал в течение десятилетия выделение миллионных ассигнований, обеспечивающих поиск лекарства от рака. Увы, как и в случае с Вьетнамом, он сильно недооценил своего врага. В 1986 году специалист по статистике Джон Байлар провел подсчеты, показавшие, что, несмотря на незначительные спорадические успехи, подавляющее большинство видов рака на поздней стадии по-прежнему не лечится. По словам этого ученого, официальную «войну с раком» следует воспринимать как «почти безусловный провал».

Несмотря на то что в борьбе с определенными видами рака – в первую очередь с меланомой – был достигнут несомненный прогресс, современная статистика фиксирует прежние закономерности. Бесспорно, все больше людей получают диагноз на ранней стадии, когда шансы на удачное лечение значительны, и это повышает общие показатели. Тем не менее выживаемость при метастатическом раке на поздних стадиях по-прежнему измеряется в основном месяцами или годами, а не десятилетиями.

Огромной проблемой остается то, что высокоточная хирургия и лучевая терапия практически бесполезны против стремительного течения болезни, а химиотерапия – слишком грубое

оружие, принцип действия которого основан на более быстром уничтожении раковых клеток по сравнению с клетками здоровыми. Даже когда она срабатывает, опухоли почти неизбежно возвращаются – через недели, месяцы или годы, а каждый последующий курс лечения оказывает все более тяжелое воздействие на здоровье, причем с уменьшающейся отдачей. Оказывается, ту половину стакана, которая остается пустой, заполнить очень и очень трудно.

В начале XX века ученые, работавшие в только что основанном Имперском онкологическом исследовательском фонде, занимались лабораторным выращиванием мышинных раковых клеток, надеясь разгадать секрет их невероятной способности к самовоспроизводству. Специалисты были поражены неисчерпаемым, как казалось, регенеративным потенциалом изучаемых клеток. Руководитель программы Эрнест Бэшфорд, представляя в 1905 году ежегодный научный отчет благотворительной организации, финансировавшей эти работы, отмечал: «В условиях культивирования мышинная опухоль произвела количество ткани, достаточное для образования огромной мышцы размером с сенбернара».

Сегодня мы обладаем более полной картиной того, что происходит, когда клетки сбрасывают молекулярные оковы. В цивилизованном многоклеточном сообществе вдруг появляются клетки-«мошенницы», которые бесконтрольно растут и делятся, словно издеваясь над нормальной жизнью. Одна клетка становится двумя, две превращаются в четыре, из четырех получаются восемь: со временем образуется многомиллионное скопище. Но они не останавливаются на этом. «Мятежницы» вторгаются в окружающие их здоровые ткани и повреждают их, одновременно заставляя иммунную систему – полицейские силы организма – смотреть в другую сторону. Они незаметно проникают в кровеносную систему, путешествуя по артериям и венам, оставляя за собой отколовшиеся группы и спящие клетки. При этом каждая из них действует, подчиняясь «еретическим» версиям наших собственных генов – того генетического руководства, которое сообщает клеткам, когда им делиться, чем становиться и когда умереть.

Согласно давнему убеждению, секрет избавления от рака в том, чтобы понять принципы работы дефектных генов и поврежденных молекул в опухолевых клетках. Это задача, которой небольшая армия ученых посвятила уже почти столетие и которая обошлась в миллиарды и миллиарды долларов. Исследователи добыли, расшифровали и проанализировали ДНК клеток, извлеченных из опухолевых и здоровых тканей тысяч онкологических больных по всему миру. Это бесчисленные фрагменты книги рецептов самой жизни вместе со встречающимися в ней «опечатками», которые, как считается, и обуславливают распространение рака. Тем не менее, вместо того чтобы внести ясность, собранные данные лишь убедительнее свидетельствуют о генетическом хаосе, царящем в опухолях.

В результате предпринятой работы мы научились видеть шрамы, оставленные в геноме табачным дымом или ультрафиолетовым излучением. У нас появилось подтверждение того, что биологические защитные механизмы, призванные оберегать наши клетки, способны давать сбой или даже напрямую вредить организму. Нами зафиксировано также наличие странных отметин неизвестного происхождения, которые в какой-то момент способны вдруг активироваться под воздействием поступающих извне вредных химических веществ или внутренних молекулярных процессов. Анализ ДНК выявил остатки разнообразных генетических повреждений, начиная с незначительных отклонений и заканчивая эпическими катастрофами, когда целые хромосомы разрушаются, а затем вновь восстанавливаются. Наконец, еще больше озадачивает осознание того факта, что ко времени достижения людьми среднего возраста даже в совершенно здоровых тканях обнаруживается множество мутировавших клеток, причем многие из них несут в себе то, что обычно классифицируется как раковые мутации.

Самое тревожное, однако, состоит в другом. Все эти исследования показали, что изменениям в геноме, превращающим отдельную клетку в злокачественную опухоль, чужда предсказуемость или стабильность. Иными словами, общего «гена рака» просто нет в природе; точно так же не существует и универсального «лекарства от рака». Генетический состав опухолей

разнится от человека к человеку, и даже в миниатюрном ландшафте конкретной опухоли встречаются вариации повреждений генома. Каждый вид рака – генетическая мозаика, состоящая из клеточных групп, которые способны нести в себе геномные изменения и становиться из-за этого невосприимчивыми к лечению. И как только рак достигает определенного масштаба и разнообразия, рецидивы болезни делаются неизбежными.

Ученые начали рассматривать развитие рака в качестве миниатюрной модели эволюции, где клетки, накапливая новые мутации, по мере своего роста и распространения подвергаются естественному отбору – как и в великом древе жизни Дарвина. Именно здесь нам открывается другая безрадостная правда о биологии рака: по мере его развития в наших собственных телах с неизбежностью разворачиваются те же самые процессы, которые обусловили эволюцию жизни на этой планете.

Хуже того, факторами селективного давления оказываются и некоторые нацеленные на спасение жизни терапевтические подходы, которые, ликвидируя восприимчивые к лекарствам раковые клетки, позволяют иным раковым клеткам, лишенным такой восприимчивости, процветать. К сожалению, то, что не убивает рак, лишь делает его сильнее и, когда болезнь возвращается, ее уже не остановить. Неудивительно, что современные способы лечения бессильны против столь искушенного чудовища.

Нам безотлагательно требуется новое, базирующееся на эволюционной реальности понимание того, как возникает рак и как ему можно противостоять. Нам необходимо лучше изучить виды враждебных клеток, развивающихся в опухоли, а также условия, в которых они живут, рассматривая их в качестве меняющихся со временем популяций, а не фиксированных совокупностей элементов, которые легко описываются простым перечислением мутаций. Рассуждая об организмах, которые в доисторических морях кембрия приобретали абсолютно новые свойства за относительно короткий период времени, немецкий биолог Рихард Гольдшмидт назвал их «монстрами, подающими надежды». Размышляя в аналогичном ключе, раковые клетки, которые бурно и быстро эволюционируют на протяжении жизни пациента, можно назвать «монстрами, преисполненными эгоизма». Подобно голоду или хищникам, оказывающим влияние на формирование видов, раковые клетки также задействованы в процедурах отбора, играя решающую роль в эволюционной драме экосистемы, каковой является наше тело.

В дивном новом мире, где каждый вид рака генетически уникален и способен преодолеть осложняющие его существование трудности, старые модели разработки лекарственных препаратов и проведения клинических испытаний уже не работают. Сегодня они превратились в безнадежно забюрократизированный бизнес, использующий все более сложные инструменты, но дающий все меньше отдачи. Но нам необходимо стать гораздо умнее, чтобы победить столь коварного врага. И мы наконец начинаем расшифровывать секретные правила, управляющие эволюцией рака, а также разбираться в экологии тех ландшафтов, в которых живут мятежные клетки. В итоге крепнет надежда на то, что мы сумеем использовать накопленные знания, чтобы предугадать и расстроить их планы, умело манипулируя самими эволюционными процессами, которые направляют бурный рост опухоли.

В январе 2019 года, когда я работала над первым вариантом этой книги, в ленте моего аккаунта в Twitter появилась громкая новость о том, что израильская биотехнологическая фирма якобы разработала лекарство от всех видов рака, которое станет доступным в течение года. Но, несмотря на лежковерные ретвиты и многочисленные комментарии в СМИ, новая терапия, как выяснилось, тестировалась лишь на мышах, а ее эффективность не подтверждалась никакими клиническими испытаниями. Это позволяет предположить, что сенсационное заявление было призвано облагодетельствовать не столько онкологических больных, сколько акционеров компании. Как и следовало ожидать, год спустя «чудесное лекарство» все еще находилось в разработке, не вылечив ни одного пациента.

Возмущает то, что статьи, разоблачающие такого рода «чудотворные» препараты, удостоиваются обычно гораздо меньшего внимания, чем сама подобная чепуха. Проблема эта, разумеется, не нова. В 1904 году сэр Дарси Пауэр, хирург из госпиталя Святого Варфоломея в Лондоне, опубликовал гневную статью в *British Medical Journal*, в которой обрушился на шарлатанское средство от рака, рекламируемое немецким доктором Отто Шмидтом. При этом он отмечал, что бесполезное лечение, предлагаемое Шмидтом, «получило большее распространение, чем хотелось бы, поскольку о нем пространно написала *Daily Mail*».

Нам хочется верить, что существует Лекарство от рака; это понятие, которое подразумевает полное уничтожение болезни, прочно утвердилось в нашем культурном сознании. Мы хотим верить, что время, деньги, труды, боль и потерянные жизни шаг за шагом приближают нас к открытию такого лекарства. Нас легко соблазнить разговорами о ноотропных препаратах, волшебных пилюлях и прочих чудесах. Поэтому переход к новой, эволюционно-экологической модели осмысления рака потребует изменения в самом образе мышления, причем не только ученых и медиков, но также пациентов и публики, ибо долгожданное решение может оказаться совсем не таким, как ожидалось.

Эта история не о раке. Это рассказ о жизни. Я хочу показать, что рак – не какая-то современная болезнь человечества, а нечто такое, что встроено в фундаментальные процессы биологии. Мы увидим, что бунт раковых клеток уходит корнями в сами первоисточники многоклеточной жизни, туда, где зарождались упорядоченные клеточные структуры, из которых, в свою очередь, вышли клетки- «мошенницы». Оглянувшись назад, на столетнее изучение онкологических заболеваний, мы увидим, как ученые постепенно раскрывали генетические секреты рака, обретая знание, которое было одновременно и революционным, и дезориентирующим. Мы узнаем, каким образом те же силы эволюции, которые формируют впечатляющее разнообразие жизни на Земле, проявляют себя и на уровне мятежных клеток. Кроме того, мы поймем важную вещь: если мы хотим победить рак, то придется научиться взаимодействовать с этими «мятежницами», а не выступать против них. И хотя отрицать собственную биологию невозможно – никто не способен жить вечно, мы с нетерпением будем ждать будущего, в котором любой человек, узнав, что у него рак, следом услышит: «Не волнуйтесь, мы знаем, что делать».

1

Начнем с самого начала

Все начинается с единицы.

Несмотря на то что приблизительно 3,8 млрд лет назад в первичном бульоне плавало много других похожих объектов, клетке LUCA¹ повезло больше остальных. Возникшая в жаркой, темной и душной среде вокруг древних глубоководных гидротермальных источников, LUCA была простой клеткой, подобной бактерии, которая каким-то образом сумела накопить компоненты, необходимые для независимого существования: весь набор молекулярных механизмов и генетических инструкций, позволяющих производить энергию, поддерживать метаболизм и, самое главное, воспроизводиться.

Одна клетка стала двумя. Две – четырьмя. Из четырех получилось восемь – и так далее, и так далее, и так далее. И вот теперь, миллиарды лет спустя, есть мы. Каждая клетка нашего организма, каждая клетка дерева за окном, каждая клетка щегла, который щебечет на его ветке, каждая клетка колонии бактерий, притаившихся в вашем унитазе, через непрерывную цепочку клеточных делений ведет свое происхождение от LUCA. Этот процесс клеточного воспроизводства является основным двигателем, обеспечивающим изобилие жизни на Земле. Именно он превращает желудь в дуб, комок дрожжевого теста – в воздушную буханку хлеба, оплодотворенную яйцеклетку – в младенца, а раковую клетку – в смертоносную опухоль.

¹ «Последний всеобщий предок» (LUCA – Last Universal Common Ancestor) – название, которое получил самый недавний из известных нам организмов, положивший начало всей жизни на Земле. (Разумеется, тут можно поспорить, не размывает ли срок почти в 4 млрд лет само понятие «недавний».)

Древнее и современное

Узнав о том, что у него рак, человек чаще всего спрашивает: «Почему я?» Но мой первый вопрос будет иным: «Почему мы?»

Постоянно сталкиваясь с заголовками, которые кричат о неуклонном росте заболеваемости раком, легко впасть в заблуждение, предполагающее, будто рак – недавно появившееся заболевание, вызванное нашим нездоровым образом жизни. Однако с учетом того факта, что рак поражает представителей практически всех видов многоклеточных организмов, приходится признать, что это просто не соответствует действительности.

В октябре 2010 года, когда я работала в отделе по связям с общественностью благотворительной организации Cancer Research UK, Манчестерский университет выпустил пресс-релиз, посвященный научному обзору из журнала *Nature Reviews Cancer*, который был написан двумя учеными, Розали Дэвид и Майклом Циммерманом. Эти специалисты пришли к выводу, что, поскольку рак редко встречается в клетках египетских мумий и других древних останков, его следует считать полноценным продуктом современности, в появлении которого нам надо винить лишь себя самих. Неудивительно, что эта история произвела фурор в средствах массовой информации. Она быстро разошлась в прессе и в интернете, что побудило меня написать пост для блога моей благотворительной организации, в котором утверждалось, что подобные заявления не только запутывают дело, но и глубоко ошибочны.

Во-первых, если какое-то явление встречается редко, то это не значит, что его не существует. У нас нет возможности выяснить, в какой степени частота обнаружения раковых тканей в археологических находках отражает состояние здоровья населения соответствующих регионов. Обзавестись точной статистикой заболеваемости раком среди давно исчезнувших человеческих популяций практически невозможно, особенно если учесть относительно небольшую долю останков, обнаруженных с древнейших времен, в сопоставлении с численностью жившего когда-то народонаселения. Более того, рак – недуг, который чаще поражает пожилых, причем заболеваемость резко возрастает после шестидесяти лет. Многим современным популяциям посчастливилось избежать напастей, которые рано сводили в могилу наших предков, таких как инфекционные заболевания, плохое питание, смерть при родах и в целом дурные условия существования. Однако по мере роста средней продолжительности жизни по всему миру выросли и шансы человека дожить до того возраста, когда рак становится проблемой.

В Древнем Египте богатые и сытые доживали до пятидесяти, а то и больше, но беднякам очень везло, если им удавалось переvalить хотя бы за тридцать. В Англии XV века мужчинам можно было надеяться дожить в среднем до пятидесяти, в то время как женщины доживали лишь до тридцати или около того: по всей видимости, это определялось высокой смертностью рожениц. Хотя нынешние археологи неплохо умеют определять возраст обнаруженных ими останков, оценивая состояние зубов и костей, а также находившихся в захоронениях артефактов, очень трудно построить стандартизированную по возрасту кривую заболеваемости раком для людей, которые покинули наш бренный мир тысячи лет назад.

Во-вторых, большинство археологических образцов не более чем скелеты. И хотя некоторые виды рака оставляют следы на костях, другие чаще всего поражают лишь внутренние органы. С моей точки зрения, тот факт, что у некоторых мумифицированных тел, чьи мягкие ткани сохранились, были обнаружены опухоли, никак не позволяет говорить о «крайней редкости» подобных случаев. Бесспорно, это заболевание было распространенным, а иначе врачи Древнего Египта, Рима и Греции не упоминали бы о нем. Например, греческий врач II века Гален писал: «Порой нам встречаются опухоли в груди... Эту болезнь мы нередко излечивали в начале, но, если опухоль разрасталась до внушительных размеров, обойтись без хирургического вмешательства было невозможно». Как будет сказано ниже, к настоящему моменту задо-

кументировано более 275 разновидностей онкологических заболеваний, от которых страдали люди, жившие до наступления XX столетия, включая как крайне редкие детские опухоли, так и более распространенные виды рака. Причем это лишь те вариации, о которых мы знаем. Но сколько пациенток Галена, страдавших от рака молочной железы, навсегда потеряны для истории из-за того, что до нас не дошли ни физические, ни письменные свидетельства их существования?

Кстати, упоминавшийся выше обзор из *Nature Reviews Cancer* был гораздо более сдержанным, чем последующие отклики на него, публикуемые в прессе. Майкл Циммерман – уважаемый ученый, который тщательно изучает опухоли у мумий, и в статье подробно рассказывает об археологических и культурных свидетельствах, подтверждающих существование рака в древности. Можно бесконечно дискутировать о том, входят ли они в категорию «редких случаев», но куда более спорным мне показался оригинальный пресс-релиз университета, в котором приводилось следующее высказывание Розали Дэвид: «В естественной среде ничто не может вызвать рак. Следовательно, это заболевание, спровоцированное действиями самих людей, от загрязнения ими окружающей среды до трансформации пищевого поведения и образа жизни в целом».

Извините, но это не так. Далекое прошлое человечества отнюдь не было утопией, где торжествовал здоровый образ жизни. Как будет показано в последующих главах, хотя современные привычки, бесспорно, увеличивают риск развития рака, естественная среда изобилует теми субстанциями, которые способны его вызывать, начиная с вирусных и инфекционных заболеваний и заканчивая пищевой плесенью и натуральными химикатами растительного происхождения (пусть даже «органическими»). Во многих частях планеты, особенно там, где есть вулканические породы, из-под земли просачивается радиоактивный газ радон – это происходит в силу естественных причин. Считается, что именно он ответственен за необычайно высокий уровень заболеваемости раком, выявленный при изучении останков поселян, живших на территории современных юго-западных штатов Америки около тысячи лет назад. Солнце каждый день щедро купает нас в провоцирующем рак ультрафиолетовом излучении. Канцерогенными соединениями насыщены сажа и дым, производимые открытым огнем, который используется людьми для приготовления пищи и обогрева на протяжении тысячелетий; особенно ядовитыми эти субстанции становятся в замкнутых пространствах, подобных пещерам или кухням. Что же касается детских онкологических заболеваний, то они в основном не связаны с факторами окружающей среды, возникая из-за радикального сбоя естественных процессов развития (см. гл. 5).

Чтобы лучше разобраться в том, как рак преследовал человечество на протяжении истории, я встретила с Кейси Киркпатрик, одной из соучредительниц Палеонкологической исследовательской организации (ПИО) (Paleo-oncology Research Organization) – небольшой, но целеустремленной группы женщин-ученых, изучающих бытование рака с древнейших времен. Они идут по стопам горстки новаторов, которые взялись за исследование древних заболеваний в рамках направления, названного палеопатологией, в частности египтолога Юджина Струаля и антрополога Джейн Байкстра, ставших медиками. К своей задаче группа подходит очень системно. Одним из первых проектов ПИО было создание исследовательской базы данных рака, обнаруженного в древних телах. (Эта база – Cancer Research in Ancient Bodies Database – известна под аббревиатурой CRAB, это своеобразная дань древней этимологии болезни, см. гл. 7.) В нее внесли всю информацию о разновидностях рака у людей, живших до XX века, какую удалось найти.

Эта работа все еще продолжается, и к моменту написания моей книги в базу было внесено уже 275 записей – значительно больше, чем в 2010 году, когда вышел обзор Циммермана и Дэвид. Количество по-прежнему может показаться не слишком большим, но не вызывает сомнения то, что вскоре будут обнаружены и другие древние виды рака, которые пока остаются

незамеченными. В конце концов, крайне сложно ставить диагноз тому, кто умер более тысячи лет назад, особенно если все, с чем можно работать, – это несколько осколков костей.

Основными инструментами, обеспечивающими диагностику рака в древних останках, являются рентгенологические исследования и компьютерная томография. Собственно, первое рентгеновское изображение мумии было опубликовано английским египтологом Флиндерсом Петри в 1896 году, всего через четыре месяца после открытия рентгеновского излучения, хотя этого специалиста интересовали не опухоли, а скрывающиеся под погребальными пеленами драгоценности или амулеты. Первые мумии с признаками онкологических заболеваний были обнаружены в 1950-х годах, а появление трехмерной компьютерной томографии, произошедшее в 1970-х, позволило продвинуться еще дальше. Археологи теперь могли, «распеленывая» мумии, видеть, что находится внутри. Это позволило зарегистрировать еще больше случаев.

Но обнаружение странного уплотнения или аномальной структуры в древнем скелете или мумии не означает, что будет обнаружен именно рак: речь может идти о доброкачественной опухоли, кисте или каком-то другом заболевании. Например, это может быть признак флюороза, развившегося из-за высокого уровня фтора в окружающей среде, обычно фиксируемого около вулканов. Не исключено также и обнаружение псевдопатологий, при которых естественное разложение костей выглядит как заболевание. Тем не менее есть несколько простых подсказок, позволяющих отличить одно от другого.

Некоторые виды рака имеют выраженные отличительные черты – то, что Кейси Киркпатрик и ее коллеги называли особой патогномоничностью. Другие виды, однако, не столь явно обособляют себя. Хотя компьютерная томография и рентгенография могут выявить присутствие рака, определить его точный тип удастся далеко не всегда. Все, что доступно палеопатологу в подобных случаях, – это список возможных вариантов вместо окончательного ответа. Если, скажем, миелома – злокачественная опухоль, поражающая лимфоциты в костном мозге, – оставляет в костях такие же следы, как и опухоли, которые распространились по организму из других частей тела, то лейкоз и лимфома в древних останках практически неразличимы. Современного пациента при подозрении на рак подвергнут систематическому набору тестов и сканирований, призванных уточнить диагноз, но для определения вида рака в древних останках подобной стандартизированной процедуры просто не существует. Такова одна из тех проблем, которые команда ПИО хотела бы разрешить.

Другая проблема состоит в прояснении того, каким именно образом болезни проявляли себя в организме в далеком прошлом. В современных популяциях причины возникновения рака, его типология и охват весьма разнятся: сегодня, например, очень редко случается так, что человек, живущий в богатой стране, умирает от рака, не получив никакого лечения. Поэтому попытка сравнить египтян II тысячелетия до н. э., инуитов III века или перуанцев доколумбовой эпохи с нынешними жителями западных стран – довольно дерзкое начинание. Некоторые исследователи занимаются вместо этого реалистичными сопоставлениями древних данных с показателями нынешних малоразвитых культур, не обеспечивающих население качественным медицинским обслуживанием, хотя получить точные статистические данные в некоторых регионах планеты даже сейчас нелегко.

Сложности диагностики обусловили длительные дискуссии о том, являются ли странные шишки и прочие неровности, найденные на древних останках, подлинными случаями рака, или их образованию способствовали другие причины. Один из самых известных (и спорных) примеров – массивная выпуклость на челюсти «человека из Канамы», окаменелых останках, обнаруженных археологом Луисом Лики и его командой недалеко от кенийского берега озера Виктория в 1932 году. Точный возраст окаменелости и ее место в генеалогическом древе наших предков по-прежнему обсуждаются, хотя чаще всего считают, что ей по крайней мере 700 тысяч лет. По-разному трактуется и природа образования, выступающего на этой челюсти. Если, как утверждают некоторые, мы имеем дело с костной опухолью или лимфомой Беркитта,

то эта шишка оказывается одним из старейших известных случаев рака у человека. Другие, однако, полагают, что речь может идти о разрастании кости после плохого заживления челюстного перелома.

Другими горячо обсуждаемыми примерами остаются выраженная опухоль позвоночника в окаменелом скелете молодой женщины из числа австралопитеков – наших древних предков-приматов из Восточной Африки, которые жили почти 2 млн лет назад, а также странный нарост на кости, принадлежавшей 120-тысячелетнему неандертальцу из современной Крапины в Хорватии. Второй из этих случаев является, скорее всего, следствием доброкачественного процесса, называемого фиброзной дисплазией, при котором нормальная кость постепенно замещается слабой фиброзной тканью.

Более точный диагноз удастся поставить на основании кости пальца стопы, найденной в южноафриканской пещере Сварткрэнс – «колыбели человечества», где, как предполагается, впервые появился наш вид. Хотя точная идентификация живого существа по костным элементам, которым более полутора миллионов лет, невозможна, весьма вероятно то, что они принадлежали особи, близкой к человеку. Более того, похоже, что эта особь страдала от агрессивного типа рака кости, известного как остеосаркома, который, как правило, поражает подростков и никак не связан с условиями окружающей среды или образом жизни. На сегодняшний день это наиболее старый из идентифицированных видов рака, которыми страдали предки человека. В будущем, однако, ситуация может измениться, поскольку исследователи находят все больше древних костей, совершенствуя методы их диагностики.

Существует множество других образчиков древних разновидностей опухолей, разбросанных по всему миру. Так, доброкачественная опухоль была обнаружена в челюстной кости 250-тысячелетнего взрослого представителя *Homo naledi* – недавно идентифицированной группы вымерших предков человека, многочисленные кости которых обнаружены в системе пещер Восходящая звезда в ЮАР в 2015 году. В другом случае археологи нашли черепную кость предка неандертальцев, *Homo heidelbergensis*, который скончался, предположительно из-за опухоли мозга, около 350 тысяч лет назад в регионе Европы, сегодня называемом Германией. Наконец, нам известно о крепко сложенной и обладавшей мощной нижней челюстью женщине чуть старше двадцати, которая 18 тысяч лет назад была захоронена в индонезийской пещере Лианг Лемдубу, где и нашли ее останки. Ее кости испещрены дырочками, которые похожи на полости, оставляемые метастатическим раком. К сожалению, к древним окаменелым скелетам не прилагаются аккуратно заполненные медицинские карты, и поэтому мы, возможно, никогда не узнаем всей правды о недугах этих давно ушедших душ.

Прогресс молекулярной биологии предлагает возможные пути решения этой проблемы. Поскольку методы исследования ДНК стали более точными и дешевыми, ученые теперь способны анализировать даже небольшие фрагменты генетического материала, собранного с исторических останков. Этот подход хорошо проявил себя при изучении мумифицированного тела Ферранте I Арагонского, одного из правителей итальянского Возрождения, в тазовых костях которого была обнаружена отлично сохранившаяся опухоль. Вид раковых клеток под микроскопом указывал на то, что они могли зародиться либо в кишечнике короля, либо в его предстательной железе. Последующее генетическое тестирование обнаружило, что в опухоли имеется дефектный ген, известный под аббревиатурой KRAS, который часто встречается в опухолях кишечника, но практически отсутствует в случаях рака предстательной железы. Это позволило поставить Ферранте окончательный диагноз всего через 500 лет после его смерти.

Тем не менее генетические методы следует признать недостаточно эффективными, поскольку они основываются на извлечении образца ДНК из опухоли либо в сохранившемся органе, либо в пораженной ею кости. Сейчас, когда нам известно о том, что даже нормальные клетки могут, судя по всему, содержать раковые мутации (см. гл. 4), такой подход приносит мало пользы. Альтернативный вариант предлагает протеомика – метод, основанный на

поиске дефектных белковых молекул, которые могут служить более надежными индикаторами рака. Но идентификация белков – технически более сложная и дорогостоящая процедура, чем обычное секвенирование ДНК. По этой причине протеомный анализ пока резервируется лишь для самых необычных образцов из палеопатологических коллекций. Впрочем, стоимость его проведения все время снижается, поэтому в будущем, вероятно, его начнут применять более широко.

Несмотря на все бóльшую доступность точного инструментария, сдерживающим фактором всегда останется ограниченность запасов человеческих останков, которые можно было бы исследовать с помощью новых средств. Не обращаясь к волшебству, невозможно извлечь из-под земли статистически сбалансированную подборку скелетов, поэтому работать приходится с тем, что есть под руками. Ученым хорошо известно явление, которое называют «остеологическим парадоксом»; оно было впервые описано в 1992 году антропологом Джеймсом Вудом и его коллегами, заявившими, что никакие археологические находки не способны с полной адекватностью отразить распространение патологий в той или иной популяции. Отчасти это происходит из-за того, что некоторые люди слишком быстро умирают от болезней, которые не оставляют следов в их останках, а отчасти потому, что состояние здоровья почившего индивида можно оценить лишь на момент его смерти. Например, скелет 15-летней девочки, которая умерла 2000 лет назад, ничего не скажет вам о состоянии здоровья ее друзей, которые дожили до более зрелого возраста. При этом, однако, нам достоверно известно, что по всему миру и во многих культурах, охватывающих тысячелетия, были выявлены многочисленные виды рака, среди которых есть и те, которые по современным стандартам считаются редкими.

Имеются и другие, менее выраженные факторы, которые влияют на вероятность того, удастся ли исследователям обнаруживать в археологических материалах конкретные типы людей и болезней или хотя бы информацию о них. Если, скажем, у кого-то был скоротечный рак, то такой человек мог внезапно умереть еще до получения диагноза или до того, как рак оставит след на его костях. Даже если позже проводилось вскрытие, члены семьи покойного не всегда соглашались указывать причину смерти в документах, поскольку во многих культурах рак ассоциируется со стигмой греховности или заразности. Наконец, особенности культурных традиций, сопровождающих кончину и похороны, также способны влиять на состояние останков, которые археологи, возможно, обнаружат спустя многие годы. Например, одни общества хоронили младенцев в стенах или в полу жилищ, другие разделяли могилы мужчин и женщин, а третьи погребали людей с заболеваниями типа чумы или проказы в специально отведенных местах.

Наконец, есть еще и проблема количества. Три скелета, отмеченные следами рака и обнаруженные в определенном районе, могут составлять лишь 3 % от общего населения деревни из 100 человек, 0,3 % от населения города численностью в 1000 человек или 10 % от группы из 30 человек. Возможно, рак действительно редко встречался в исторических и доисторических популяциях. Или же, наоборот, он мог быть гораздо более распространенным, чем нам кажется, поскольку ученые никогда и не занимались его поисками систематически. Размышления о новых подсказках, предоставляемых методами ДНК-анализа или белкового анализа, а также о более методичном привлечении рентгенографии или компьютерной томографии способны будоражить современного исследователя, который пытается разыскать признаки рака в древних останках. Однако не стоит забывать: чем активнее мы будем искать древние следы рака, тем больше материала нам придется обобщать.

Несмотря на то что некоторые из наиболее ярких древних случаев рака зафиксированы у мумий, на костях которых сохранилось больше плоти, чем на обычных скелетах, мы по-прежнему мало знаем о том, каким образом мумификация влияла на сохранение опухолей. Просто взять скальпель и провести вскрытие мумии нельзя, поэтому исследователи, желающие заглянуть внутрь, обращаются к компьютерной томографии. Однако, по словам Кейси Киркпат-

рик, нам неизвестно, насколько хорошо мумифицированные опухоли видны при сканировании, и поэтому мы можем что-то упускать, даже не догадываясь об этом. Для того чтобы внести ясность в этот вопрос, Кейси и ее коллега Дженнифер Уиллоби решили провести необычный эксперимент.

Сначала они объединились с группой ученых из близлежащей больницы, которые могли постоянно обеспечивать их мышами, страдающими от различных видов рака. Затем они мумифицировали этих маленьких животных всеми возможными способами: так, некоторые особи были сброшены в местное болото, чтобы имитировать мумии, найденные в торфяных трясинах; другие замораживались в куске льда или закапывались в горячий песок; наконец, нескольких мышей подвергли полноценному ритуалу погребения по древнеегипетским правилам, аккуратно удалив, прежде чем забинтовать тельце, крошечные внутренние органы и поместив на их место соду и натуральные смолы². Завершив мумификацию, исследовательницы начали пропускать мышей через компьютерный томограф, выясняя, насколько хорошо их опухоли сохранились в процессе. Обнадеживающим открытием стало то, что признаки рака были четко видны у всех мумифицированных животных; исходя из этого, можно предположить, что компьютерная томография почти всегда фиксирует крупные опухоли, когда дело доходит до изучения мумий человека. «Рак не является современным заболеванием, – подчеркивает Киркпатрик, – им болели на протяжении всей истории. В окружающей среде есть канцерогены; кроме того, имеются генетические факторы и инфекции, которых почти невозможно избежать. Я убеждена, что об этом следует информировать публику, поскольку люди страдают, подчас считая именно себя виновными в том, что их настиг рак».

² По словам Киркпатрик, еще немного – и они построили бы крошечную пирамиду.

Все твари, большие и малые

Рак не является исключительно человеческим заболеванием – я твердо усвоила это с тех пор, как наша первая собака и всеобщая любимица, вельш-спрингер-спаниель по кличке Шибба, умерла от лейкоза. Однако, несмотря на встречающееся порой утверждение, согласно которому искусственно созданные условия жизни провоцируют появление опухолей не только у домашних животных, но и у самих людей, – а это, понятно, делает рак «современным заболеванием» – трактовка онкологических недугов в качестве неизбежного следствия многоклеточности подсказывает, что с ними могут столкнуться представители любого животного вида. И это действительно так, несмотря на некоторые примечательные исключения.

В 2014 году хорватский генетик Томислав Домазет-Лошо и его коллеги из Кильского университета в Германии опубликовали ошеломившую многих статью, в которой описывались опухоли, встречающиеся у двух разных видов крошечного пресноводного существа, называемого *Hydra*, – самого простого из всех организмов, у которого на данный момент зафиксировано развитие рака. Представляя собой не более чем трубку со щупальцами, каждая гидра состоит из двух клеточных слоев, которые поддерживаются тремя отдельными группами стволовых клеток. В то время как две из них отвечают за образование слоев самой трубки, третья группа, состоящая из интерстициальных стволовых клеток, многофункциональна: она способна производить различные части тела гидры, а также ее половые клетки, которые в конечном счете становятся яйцеклетками и сперматозоидами. Именно из этих стволовых клеток, каким-то образом сбившихся с пути в процессе превращения в яйцеклетки, и растет опухоль. Трудно сказать, способна ли гидра ощущать недомогание, но наличие рака, вне всякого сомнения, оказывает на нее влияние, заметно снижая темпы роста и фертильность. Важно подчеркнуть, что Домазет-Лошо и его команда никоим образом не вмешивались в жизнь этих существ, например вызывая изменения их генома или добавляя в воду химические вещества, – опухоли возникали абсолютно спонтанно. Это открытие поднимает интересный вопрос: если рак может развиться в столь примитивном создании, как *Hydra*, то какова ситуация с другими животными?

Среди тех, кто пытается разобраться в этом, – Эми Бодди, доцент кафедры антропологии Калифорнийского университета в Санта-Барбаре. Руководимая ею команда собрала впечатляющий массив данных о возникновении опухолей у большого числа видов, реализуя подход, называемый сравнительной онкологией.

«Одна из самых сложных задач – решить, как именно будет определяться наличие рака, особенно в свете того, что в поле нашего внимания попадают абсолютно непохожие друг на друга организмы. Так, можно с уверенностью говорить о том, что рак у собаки или мыши будет похож на человеческую опухоль; но как насчет необычных клеток внутри мидии или своеобразного нароста на грибе? Начав рассуждать о понятии рака применительно к другим организмам, быстро понимаешь, насколько мало мы знаем об этом заболевании, – говорит Бодди. – Когда мы написали свой первый обзор о раке, охватывающий все древо жизни, разразился горячий спор по поводу того, что именно мы должны классифицировать как рак, поскольку его медицинское определение слишком уж ориентировано на человека».

Наличие инвазивного рака у людей определяется тем, преодолели ли опухолевые клетки базальную мембрану – тонкий защитный слой молекулярной пленки, оборачивающий наши ткани и органы. У многих организмов такого барьерного слоя нет, но и они тем не менее могут подвергаться воздействию клеток-«изгоев», принявших бесконтрольно размножаться. На растениях, скажем, образуются крупные наросты – галлы, которые обычно являются следствиями бактериальной, вирусной, грибковой инфекции или жизнедеятельности пчел. В при-

роде встречаются и другие странные явления, подобные, например, фасцированным кактусам, о которых мы поговорим в следующей главе.

Наросты, подобные опухолям, можно встретить у красных водорослей, и даже грибковые культуры от них не свободны: неинвазивные новообразования фиксируются у грибов, а обычная плесень может разрастаться чрезвычайно интенсивно. Хотя подобные наросты и шишки являются симптомами излишне активного воспроизведения клеток, видеть в них рак не совсем правильно, поскольку жесткие клеточные стенки и прочные внутренние структуры грибов и растений блокируют распространение больных клеток по организму.

Если говорить о животных, то рак обнаруживается практически везде, куда ни обратишь взор. Недавно опубликованный список животных с подтвержденными случаями рака занимает более двадцати страниц, а перечень морских существ, у которых были обнаружены опухоли, выглядит как меню самого изощренного суши-бара: здесь упомянуты сердцевидка, двусторчатые моллюски, крабы, сом, пещерные рыбы, треска, кораллы и венусы, рыба-ласточка, рыба-ангел, хромис, золотая рыбка, корюшка, лосось, морской карась, морской конек и так далее, и так далее, и так далее.

Опухоли развиваются у лягушек, жаб и других земноводных; их отмечали у целого ряда рептилий, таких как змеи, морские и сухопутные черепахи, ящерицы. Рак встречается у многих видов птиц: от длиннохвостых попугаев до пингвинов, от какаду до казуаров и от чернобрюхих свистящих уток до обычных или садовых волнистых попугаев. Нельзя не упомянуть о любопытном случае трехногий малиновки с раковой опухолью в животике, которая в 1919 году попала к Х. К. Коулу из Чикаго. Всевозможным видам рака подвержены и наши сородичи-млекопитающие от земляных волков до зебр, в этом ряду киты, кенгуру, павианы, барсуки, бонго и вообще почти все, кто в промежутках между ними.

Подобно тому как опухоли регулярно обнаруживаются в древних человеческих останках, свидетельства, подтверждающие наличие рака, встречаются на всем протяжении палеонтологической летописи. В 2003 году группа под руководством Брюса Ротшильда из Северо-Восточного медицинского университета Огайо тщательно изучила экспонаты музеев Северной Америки с помощью портативного рентгеновского аппарата, сделав снимки более 10 тысяч костей динозавров. Несмотря на то что они нашли опухоли лишь у одного семейства динозавров – травоядных гадрозавров, живших около 70 млн лет назад, поражала сама выявленная пропорция: на 97 изученных особей приходилось 29 опухолей. Опухоль нашли даже в ножной кости окаменелой проточерепахи, которая плавала по триасовым морям, омывавшим территорию современной Германии около 240 млн лет назад. Наконец, подтверждение рака было обнаружено и у других видов динозавров, включая гигантского титанозавра, хотя некоторые подобные случаи можно оспорить³.

Исследования рака в самых разнообразных сферах жизни бросили вызов неизменно популярному, но неверному мнению, согласно которому акулы этой болезнью не страдают. Эта странная идея возникла в 1970-х годах, когда Джуда Фолкман и Генри Брем из Медицинской школы Университета Джонса Хопкинса в Балтиморе, штат Мэриленд, заметили, что хрящ – защитный слой на концах костей – не дает новым кровеносным сосудам прорасти в опухоль. Скелет акул полностью состоит из хряща, а не из костей, и поэтому люди начали задаваться вопросом, не являются ли эти создания более устойчивыми к раку, чем другие животные.

Лабораторные эксперименты показали, что хрящи акул успешно препятствуют разрастанию кровеносных сосудов в опухоли; попытки же вызвать рак химическим путем у этих рыб не увенчались успехом. Тот факт, что никто не обнаружил рака ни у одного вида акул,

³ Опухоли мягких тканей не сохраняются, и поэтому здесь возникают те же затруднения, которые мешают ставить точный диагноз древним людям. К сожалению, окаменелости не сопровождаются заключением ветеринара, так что тут действительно есть о чем дискутировать.

обитающих в дикой природе, только подтверждал эту теорию. Отталкиваясь от подобной фактуры, легко было сделать вывод о том, что акулы хрящи способны предотвращать развитие рака или даже исцелять от него. Выход в 1992 году бестселлера Уильяма Лейна «Акулы раком не болеют» (Sharks Don't Get Cancer) подстегнул зарождение индустрии, в которой вращались огромные деньги. Акул вылавливали или выращивали, а потом забивали миллионами, чтобы изготовить таблетки из хрящей для отчаявшихся раковых больных, – и все это вопреки тому, что результаты по крайней мере трех клинических испытаний доказали неэффективность такого лечения.

Что еще более важно, сама исходная предпосылка оказалась ложной: опухоли все-таки были обнаружены у нескольких видов акул, в том числе в мощных челюстях белой акулы, выловленной у берегов Австралии в 2013 году. Как отметил морской биолог Дэвид Шиффман в статье, посвященной этому событию, «акулы определенно заболевают раком, хотя, даже если предположить, будто они с ним незнакомы, употребление в пищу акульих продуктов от рака не избавит – точно так же как поедание Майкла Джордана не сделало бы меня хорошим баскетболистом».

Хотя хрящи акул и не годятся для предотвращения или лечения болезней, сравнительный анализ случаев рака у разнообразных видов может снабдить полезной информацией о процессах, идущих в наших собственных организмах. Причем он приобретает особую значимость, когда мы, отложив вопрос о том, у всех ли видов животных удалось найти хотя бы один случай раковой опухоли – ведь понятно, что это вполне ожидаемо, если развитие рака в многоклеточных организмах есть неизбежный процесс, задумаемся над тем, с какой частотой появляются такие опухоли.

Это может показаться удивительным, но мы уверены не только в том, что рак нельзя относить к исключительно человеческим заболеваниям, но и в том, что чаще всего он встречается отнюдь не у нашего вида. Мнение, согласно которому люди чаще других многоклеточных страдают от рака, основано на далеко не полной информации. Подобно тому как невозможно получить представление о частоте раковых заболеваний в древних популяциях, не прибегая к систематизированному сбору данных, о заболеваемости раком у разных видов тоже нельзя судить, не опираясь на методологическую основу, – а вот этим пока никто и не занимался.

Одно дело составить огромный список всех видов, у которых был обнаружен тот или иной тип рака, но совсем другое дело – разобраться, насколько распространенным является каждый из них. Желая прояснить этот вопрос, Эми Бодди и ее коллеги из Санта-Барбары стали настоящими эпидемиологами животных: они просеивали данные, полученные из зоопарков, а также пытались собрать максимум информации о диких популяциях. «В зоопарках звери живут гораздо дольше, чем на воле, и поэтому по некоторым категориям наши выборки весьма скудны, – предупреждает она. – Однако предварительные данные показывают, что у небольших млекопитающих по сравнению с людьми заболеваемость раком довольно велика: мы часто встречаем опухоли у хорьков, а карликовые лемуры, похоже, тоже нередко страдают от этого недуга».

Бодди объясняет, что рак, по-видимому, наиболее распространен у животных, которые прошли через бутылочное горлышко, т. е. пережили какое-то событие, при котором численность популяции резко сокращается. В таких случаях ныне живущие особи более схожи в генетическом отношении, чем могли бы быть, если бы не тот давний кризис. Так, необычайно узким бутылочное горлышко оказалось для золотистых сирийских хомячков: большинство домашних представителей этого вида, существующих сегодня, произошли от одного помета, обнаруженного в Сирийской пустыне в 1930 году. Как следствие, опухоли у них появляются с нетипичной частотой.

Большой подверженностью раку отличаются и другие чистокровные и одомашненные виды. У собак, например, вероятность заболеть раком такая же, как и у людей, причем для

разных пород характерны различные виды опухолей. А примерно у трети кур, выращиваемых на фермах, из-за необходимости постоянно нести яйца развивается рак яичников.

Интересно, что на протяжении своей истории человечество тоже попадало в столь же опасные ситуации. Например, имеются убедительные доказательства того, что около миллиона лет назад численность нашей предковой популяции резко сократилась, составив менее 20 тысяч размножающихся особей. Тот факт, что наш вид в стародавние времена оказался на грани вымирания, вполне может сказываться на нашей нынешней восприимчивости к раку.

Ученые также обнаружили, что покрытые чешуей птицы и рептилии, произошедшие от динозавров, реже заболевают раком по сравнению с более шерстистыми представителями эволюционного древа. Пока причина этого остается загадкой, хотя у Бодди все же есть кое-какие предположения.

«Я думаю, это связано с вынашиванием потомства и наличием плаценты», – говорит она. Если птицы и рептилии откладывают яйца, то млекопитающие нуждаются в воспроизводстве инвазивной ткани, заполненной кровеносными сосудами, которые проникают в стенку матки, переправляя кислород и питательные вещества из организма матери на кормление растущего плода. Клетки плаценты и плода также попадают в кровоток матери и могут даже превратиться в часть ее обычных тканей тела – этот процесс называют микрохимеризмом. За ним стоит тот же набор биологических приемов, которые необходимы раку для зарождения и распространения; многие опухоли захватывают одни и те же гены и молекулы, чтобы закрепиться в организме.

Какое-то время в ходу была теория, согласно которой млекопитающие с более глубоко прорастающей плацентой, включая людей, отличаются большей восприимчивостью к раку, чем те, у кого, включая коров и лошадей, формируется более поверхностная плацентарная система. Кошкам же и собакам в этих построениях отводилось промежуточное положение – и по строению плаценты, и по частоте раковых заболеваний. К сожалению, эта изящная концепция, похоже, опровергнута данными о других видах, собранными Бодди и ее коллегами. Исследовательнице, впрочем, до сих пор не хватает информации, касающейся заболеваемости раком у бесплацентарных сумчатых, которые рожают крошечного живого детеныша и растят его в расположенной спереди сумке, или яйценесущих однопроходных, таких как утконос. Впрочем, несмотря на этот пробел, Бодди убеждена, что существует несомненная связь между способностью вида формировать плаценту и вероятностью заболеть раком.

«Я думаю, эти факторы зависят друг от друга», – говорит она, указывая на то, что плод состоит из клеток, которые генетически похожи на материнские, но не идентичны им. Подобная ситуация, по мнению исследовательницы, чревата риском летального отторжения со стороны иммунной системы. «Мы могли бы эволюционировать, сохраняя все, что находится в матке, но у нас появилась плацента, которая проникает и встраивается во все ткани материнского тела. Поэтому, как представляется, у млекопитающих потенциально снижена чувствительность к обнаружению опухолей, которые, по сути, являются слегка мутировавшими версиями нас самих».

Размер имеет значение

Существует еще одна интригующая и примечательная особенность развития рака у людей и других видов. Если рак является неизбежным следствием многоклеточной жизни, а развитие его вероятно в любой популяции клеток, то из этого вытекает естественный вывод: чем больше у животного клеток, тем выше его шансы заболеть раком. Когда клеток много, они делятся активнее, а значит, и опасность сбоев становится более вероятной. Солидные размеры сопряжены с крупными рисками, причем эта проблема должна усугубляться у тех животных, которые живут дольше.

«Нам известно, что в рамках одного вида более габаритные особи чаще болевают раком; иначе говоря, онкология чаще встречается у высоких и полных людей, чем у низких и худых, что, кстати, справедливо и в отношении собак, – объясняет Бодди. – На эту проблему можно взглянуть с точки зрения теории вероятности, поскольку у некоторых просто больше клеток, однако нельзя сбрасывать со счетов и потенциальную селекцию по сексуальным основаниям. Ведь тот, кто растет быстрее, раньше начинает спариваться».

В качестве примера Бодди рассказывает мне о брачных обычаях меченосца – небольшой яркой рыбки, обитающей в Центральной Америке и в аквариумах по всему миру. Некоторые самцы-меченосцы имеют поврежденный ген, из-за которого они вырастают необычайно большими, что особенно привлекает самок. К несчастью, та же мутация делает самцов предрасположенными к развитию меланомы. Причем к тому моменту, когда у них развивается рак, они уже успевают достичь половой зрелости и оставить потомство, передав вредоносный ген следующему поколению.

Похожая история происходит и с белохвостым оленем. Самцы тратят немало времени и тестостерона, чтобы вырастить внушительные рога: по мнению самок, чем они больше, тем лучше. Но за подобные усилия всякий раз приходится платить повышенным риском развития атеромы – фиброзной опухоли, которая давит на череп и повреждает мозг, иногда приводя к смерти животного.

Здесь, однако, начинается самое интересное. Хотя корреляция между большими размерами тела и повышенным риском рака работает, когда вы сравниваете особей одного вида, она нарушается при более панорамном взгляде на древо жизни. Крупные животные-долгожители типа китов или слонов на деле имеют ровно такие же шансы заболеть раком, что и маленькие, недолговечные создания вроде мышей. Это удивительное наблюдение с учетом того, что синий кит весом в 200 тонн в 10 млн раз крупнее 20-граммовой мыши и, следовательно, каждый кусочек кита, соизмеримый с грызуном, должен быть, по идее, как минимум в 10 млн раз устойчивее в отношении рака, чем мышь.

Среди прочих живых созданий люди выделяются тем, что уровень заболеваемости раком у них превышает показатели, теоретически соответствующие их размерам. Однако если исключить из уравнения наши вредные привычки (особенно курение), то все встает на свои места: мы менее поддаемся раку, чем самые мелкие существа, но одновременно более уязвимы перед ним, чем гиганты из мира млекопитающих. Констатация того, что риск заболеть раком не всегда соотносится с размером тела, известна как «парадокс Пето», названный так в честь британского статистика, первым обратившего внимание на это обстоятельство в 1976 году. И, хотя на первый взгляд это может показаться сомнительным, упомянутый парадокс способен послужить чем-то вроде чудесной линзы, применение которой позволит досконально разобраться в том, почему человек или какой-то иной организм в определенный момент своей жизни может заболеть раком, а может избежать этого. Немного стратегического мышления – это все, что требуется для его разрешения.

Животные различаются не только по размерам, но и по продолжительности жизни. В дикой природе, подвергаясь постоянной угрозе со стороны хищников, мышь будет очень везучей, если доживет до года. Даже в комфортных условиях научной лаборатории самым удачливым особям удастся прожить не более двух лет. Напротив, гренландская акула – старейшее из известных позвоночных – достигает половой зрелости в возрасте 150 лет. Методы датировки, в рамках которых последствия ядерных испытаний 1950-х годов оценивались по хрусталику глаза, позволили установить, что старейшая из протестированных гренландских акул пересекла через 500-летний рубеж, начав бороздить холодные арктические моря еще в царствование Елизаветы I. Африканские слоны живут в среднем до 60 или 70 лет, а вот морская свинка вряд ли доживет до 8. Средняя общемировая продолжительность жизни человека сейчас составляет около 70 лет, в то время как у наших родственников шимпанзе она оценивается в 50 лет. На другом конце спектра приматов карликовые лемуры демонстрируют среднюю продолжительность жизни в 5 лет, хотя в зоопарке они способны дожить и до 15.

Разрешение «парадокса Пето» требует эволюционного компромисса между особенностями роста, продолжительностью жизни и половой зрелостью. Проще говоря, либо вы живете быстро и умираете молодым после нескольких коротких и опасных лет, наполненных самым активным размножением, либо вы зреете медленно, наращивая габариты постепенно, предпочитая поедать других, нежели быть съеденным самому, производя потомство в более позднем возрасте и дольше ухаживая за ним.

Разумеется, если бы все люди заболели раком до того, как успевали оставить потомство, мы не особенно преуспели бы как вид – так работает естественный отбор. Однако поддержание крупного тела в здоровом состоянии без рака на протяжении десятилетий требует много энергии и ресурсов, и поэтому виды эволюционировали таким образом, чтобы оставаться здоровыми лишь на протяжении своей репродуктивной фазы, какой бы продолжительной она ни была, сдаваясь перед раком после того, как усилия по поддержанию организма в «исправности» перестают приносить прежнюю пользу. Поэтому совершенно логично, что 90 % случаев рака у человека приходится на возраст, превышающий 50 лет: мы запрограммированы на то, чтобы прожить пору жизненного расцвета в добром здоровье, но после того, как дети рождены и выращены, все самые важные ставки оказываются сделанными⁴.

Предельным воплощением стратегии «живи быстро и умри молодым» можно считать сумчатую мышь, известную как *Antechinus*. В течение примерно двух недель августа, в разгар австралийской зимы, самцы этого вида спариваются с максимально возможным количеством самок, предаваясь этому занятию по четырнадцать часов кряду. Однако по мере того как брачный период подходит к концу, на маленьких зверьков обрушиваются неприятности: начинает выпадать шерсть, внутренние органы перестают работать, а организм одолевают инфекции. Всего за несколько коротких недель все самцы умирают, вложив всю свою энергию в размножение – и уходя буквально «с огоньком».

Их партнерши чувствуют себя ненамного лучше: обычно самки умирают после произведения потомства и завершения молочного вскармливания, оставляя детенышей на произвол судьбы до следующего года, когда весь цикл повторяется снова. Репродуктивная стратегия этих крошечных созданий может показаться необычной в сопоставлении с образом жизни человека, но в перспективе эволюции она представляется для них идеальной. *Antechinus* питаются насекомыми, избыток которых, как правило, воспроизводится циклическими волнами. Неистовое спаривание приходится как раз на то время, когда еда имеется в изобилии, и поэтому в период

⁴ Обращает на себя внимание любопытное различие между полами, которое, не коррелируя с чем-либо еще, состоит в том, что мужчины немного чаще женщин заболевают раком в более молодом возрасте. Откликаясь на это, весьма спорная «гипотеза бабушки» утверждает, что бабушка приносит ощутимую пользу, помогая ухаживать за внуками, в то время как дедушка меньше участвует в воспитании внучатого поколения – и потому менее ценен с эволюционной точки зрения.

выкармливания детенышей самки сыты. Что же касается самцов, то они оказываются не более чем одноразовыми приспособлениями для предоставления семенной жидкости.

Между тем на другом конце спектра – интригующие открытия исследователей, пытающихся разобраться в том, почему создания, которые ведут более «неспешную» жизнь, на протяжении весьма продолжительного времени удается избегать рака. Достижения в области секвенирования ДНК сегодня позволяют тщательнее изучить композицию геномов этих животных и, соответственно, более четко представить, что же поддерживает в них жизнь.

Одним из самых известных примеров долгоживущих и устойчивых к раку млекопитающих является небольшой грызун, который называется голым землекопом. Эти песчаные зверьки живут большими колониями в песках африканской пустыни, безостановочно роя ходы в надежде найти вкусный корешок – и регулируя таким образом длину постоянно растущих зубов. В их защищенных от сахарского зноя норах постоянно держится 30-градусная температура, что избавляет их, в отличие от прочих млекопитающих, от необходимости поддерживать высокую температуру тела. При этом они, похоже, не чувствуют боли, способны выживать при крайне низком уровне кислорода, не страдают от хищников и редко выбираются на палящее солнце. Вдобавок ко всему они эусоциальны, что еще необычнее для грызунов; сексуальная активность в их колониях присуща лишь немногим особям, включая единственную доминирующую королеву, которая управляет обиталищем, и нескольких счастливых самцов-производителей. Остальные особи, не участвующие в размножении, остаются простыми рабочими, занятыми исключительно рытьем, содержанием и охраной извилистой сети туннелей.

Хотя первоначально ученые заинтересовались голыми землекопами по причине присущей им необычной социальной структуры, вскоре они обнаружили у животных, доставленных в их лаборатории, нечто еще более странное: те совсем не умирали. В 2002 году специалисты из Нью-Йорка сообщили о том, что в их лабораторной колонии голых землекопов имеется 28-летняя особь, побившая прежний рекорд грызуна-долгожителя, которым считался доживший до 27 лет дикобраз. В 2010 году был поставлен новый рекорд: голый землекоп по прозвищу Старик приобщился к сонму своих почивших собратьев, проведя на земле 32 года. В большинстве своем землекопы живут более четверти века, причем о раке в их рядах почти ничего не слышно: среди содержащихся в неволе представителей этого вида было зафиксировано лишь несколько случаев онкологических заболеваний.

До сих пор не совсем понятно, каким образом голым землекопам удается так долго жить и почему они не заболевают раком. Возможно, этому способствуют их низкокалорийная диета и низкотемпературный образ жизни, благодаря которым, как считается, в организме снижается уровень вредных химических веществ, образующихся при выработке клетками энергии и называемых свободными радикалами. Не исключено также, что объяснение кроется в измененном уровне гормонов и других молекул, подталкивающих клеточный рост, или же в богатом полифенолами вегетарианском питании. В 2013 году ученые выяснили, что голые землекопы выделяют необычайно много особого липкого вещества – своеобразного клеточного «клея», называемого гиалуроновой кислотой. Согласно предположениям специалистов, именно эта субстанция помогает зверькам укреплять контакты и связи между их клетками, не давая последним выйти из-под контроля и превратиться в канцерогенные.

Некоторые гены, участвующие в выработке энергии, у голых землекопов – если сопоставить их с мышами – более активны и более многочисленны. Возможно, этот дополнительный объем ДНК служит буфером, погашающим канцерогенное влияние генетических повреждений и поддерживающим жизнеспособность этих грызунов до глубокой старости. Были найдены и другие ключевые различия в генах, вовлеченных в реакции на повреждения ДНК и иные процессы, связанные со старением. Так, клетки голого землекопа более устойчивы к стрессам и повреждениям, чем клетки других небольших грызунов. Наконец, в исследовании, опубликованном в 2019 году, было доказано, что голые землекопы, помимо всего прочего, обладают

весьма необычным в сравнении с мышами иммунным репертуаром, который, вероятно, тоже помогает им сохранять здоровье на протяжении столь долгого времени.

Эти животные, словно всего вышеперечисленного недостаточно, обладают еще одним механизмом, защищающим от чрезмерного роста клеток: в их телах подобный процесс просто невозможен. В биологии есть феномен, известный как «контактное торможение»: его можно уподобить закреплению за клетками «индивидуального пространства», из-за которого их рост прекращается, как только им становится слишком тесно. Клетки голого землекопа чрезвычайно чувствительны к контактному торможению: они прекращают делиться, как только обнаруживают, что другая клетка подбирается слишком близко, предотвращая тем самым любые скопления, которые могут предвещать образование опухолей.

По-своему разрешили «парадокс Пето» и крысы-слепыши, которые не состоят в родстве с голыми землекопами. Хотя эти грызуны имеют те же размеры, что и обычные крысы, они живут в пять раз дольше, почти не болея раком и нередко доживая до двадцатилетия. По-видимому, такое долголетие выступает следствием присущей слепышам способности устранять чреватые раковым заболеванием повреждения ДНК в пять раз эффективнее, чем это делают обычные крысы. Подобное свойство могло эволюционно сформироваться для того, чтобы защитить животных от вредного чередования циклов высокой и низкой насыщенности кислородом того воздуха, которым они дышат в своих подземных норах.

В свою очередь, капибары, невозмутимые гигантские морские свинки из Южной Америки, обладающие репутацией самых дружелюбных существ в зоопарке, нашли другое решение. Их необычно крупные размеры обусловлены, как представляется, чрезмерной активностью гормона инсулина, контролирующего клеточный рост и метаболизм. Превращаясь в «королей грызунов», они вынуждены были найти способ подавлять рак, ибо, как мы помним, чем больше тело, тем больше клеток и, следовательно, тем выше риск образования опухолей. Ученые, копавшиеся в геноме капибары, недавно выяснили, что, хотя у этих зверьков уровень потенциально вредных генетических мутаций кажется более высоким по сравнению с иными грызунами, природа наделила их особо бдительными иммунными клетками, которые разыскивают и уничтожают больные клетки до того, как те превратятся в опухоль.

Совершенно иную стратегию применяют слоны. Вместо того чтобы пытаться исправлять потенциально злокачественные повреждения ДНК или укреплять иммунную систему, они генерируют множественные копии гена, который кодирует молекулу под названием *p53* – ее еще называют «хранительницей генома» – и запускает механизм отмирания клеток при первом же намеке на неприятности. С учетом огромных размеров этих животных такая реакция представляется вполне рациональной – ведь если вы слон, то вам и так приходится сжигать клетки, поэтому лучше сразу избавиться от тех из них, которые вызывают подозрения.

Столь же глубоко ученые проанализировали и гены 100-тонного гренландского кита, чьи двести лет относительно свободной от рака жизни делают его хорошим кандидатом на звание самого долгоживущего млекопитающего на планете. В настоящее время мы еще не до конца понимаем, как этим существам удалось достичь такого эффекта; но не исключено, что это связано с приобретением или потерей определенных генов, отвечающих за восстановление повреждений ДНК или контроль над пролиферацией клеток.

На другом конце габаритной шкалы находится крошечная ночница Брандта, летучая мышь, весящая менее 10 граммов, что составляет одну десятиллионную массы могучего гренландского кита и приблизительно половину веса обычной лабораторной мыши. Тем не менее именно этой летучей мыши принадлежит рекорд по долголетию среди столь миниатюрных существ: самая старая зарегистрированная особь жила ошеломляюще долго – 41 год. Хотя ночница Брандта остается признанным чемпионом по долгожительству, все прочие виды летучих мышей тоже живут необычайно долго в сопоставлении с наземными грызунами аналогичных размеров. Разумеется, врожденным преимуществом этих созданий выступает уме-

ние летать – летучие мыши имеют возможность ускользнуть при первых признаках появления хищника. Но, кроме того, у них, похоже, имеются и весьма полезные молекулярные адаптации.

В 1961 году американский микробиолог Леонард Хейфлик установил, что большинство клеток до своего истощения и гибели способны делиться около 50 раз. Сегодня известно, что обозначенный этим специалистом предел устанавливают теломеры: колпачки из ДНК и белков на концах хромосом, которые защищают хрупкие концевые участки подобно тому, как пластиковый наконечник ботиночного шнура предотвращает его истирание. В большей части обычных клеток теломеры становятся немного короче каждый раз, когда клетка делится: это обусловлено особенностями копирования ДНК. Как только длина теломеры сокращается до определенного уровня, клетка умирает. Тем не менее эмбриональные стволовые клетки способны преодолевать «предел Хейфлика», множественно разделяясь в ходе формирования тканей развивающегося организма. Для того чтобы избежать хромосомного кризиса, они активируют ген, который кодирует особый фермент, называющийся теломеразой: он восстанавливает теломеры до нужной длины в процессе каждого клеточного деления.

Подобные молекулярные часы «обратного отсчета» служат естественным механизмом защиты от рака, предотвращающим стихийное деление клеток. Но в то же самое время постоянная реактивация теломеразы и ее программирование на бесконечную работу и преодолевающее смерть клеточное деление – прямой путь к раку. Действительно, нельзя не удивляться тому, что теломеры самых долгоживущих видов летучих мышей с возрастом не становятся короче, и из-за этого они способны «ремонттировать» свои крошечные тельца на протяжении десятилетий. Но, несмотря на то что теломерные стрелки для них словно остановились, их шансы заболеть раком не становятся выше. Это, в свою очередь, позволяет выдвинуть предположение о наличии каких-то иных, пока неизвестных противоопухолевых механизмов.

Одна из наиболее необычных теорий, объясняющих меньшую уязвимость крупных животных перед раком, основывается на понятии гиперопухоли. Это своеобразный «супер-рак», который возникает в среде, уже дестабилизированной опухолью, и начинает уничтожать возникшие ранее больные клетки. Концепция «опухоли внутри опухоли» может показаться странной, но, как мы увидим позже, учитывая то, что рак каждый раз представляет собой мозаику, составленную из генетически уникальных клеточных кластеров, нельзя исключить ситуаций, когда внутриклеточные распри действительно будут в какой-то мере подавлять разрастание больных тканей.

Судя по всему, существует также связь между предрасположенностью к раку и способностью организма к самовосстановлению. Эксперт по онкологии животных Эми Бодди рассказала мне, как однажды она отправилась в зоопарк Сан-Диего к своей коллеге Таре Харрисон, чтобы обзавестись клетками кожи. Большинство зоопарков с радостью предоставляют исследователям небольшие образцы кожи своих питомцев, изъятые под местным наркозом с помощью небольшого устройства, похожего на канцелярский дырокол. Однако, как только речь зашла об одном конкретном животном – о гигантской галапагосской черепахе, в ответ на свою просьбу Бодди услышала решительное «нет». Намеренная порча кожи одного из этих нежных гигантов нанесет рану, на заживление которой потребуются не одна неделя, как у большинства обитателей зоопарка, а год или даже более. Смотрители, ухаживавшие за черепахой и оберегавшие ее благополучие, не были готовы одобрить подобную процедуру.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.