



# Приложение

## Важные документы

## Благодарности

Мы благодарим весь исследовательский коллектив, с настойчивостью и творческой изобретательностью подтвердивший эти научные открытия. Прежде всего, мы хотим выразить нашу особенную благодарность доктору Вахиду Руми, руководителю отдела онкологических исследований, который проводил и руководил этими важными экспериментами на протяжении более чем десятилетия. Мы также благодарим доктора Шриранга Нетке, доктора Вадима Иванова, доктора Раксита Джаривалу, Нустру Руми и Татьяну Калиновскую за продвижение этого первооткрывающего исследования.

Мы благодарим Лизу Смит за помощь в разметке этой книги, а также Кэти Флауэрс и Джона Джурни за редактирование.

Мы благодарны Бетси Лонг, Ерлу Холлу, Кристиану Камлеру и Томасу Вену и Полю Тэйлор за организационную поддержку.

Мы также хотели бы выразить нашу благодарность всем членам нашей международной юридической команды, которая на протяжении более чем десятилетия работала над защитой этих открытий от юридических атак со стороны фармлобби.

Мы благодарим Вернера Пильниока, Барбару Салигер и других пациентов, которые нашли в себе достаточно смелости для опубликования истории своей жизни.

Мы хотим особенно отметить тех пациентов, молодых и пожилых, которые не справились в своей борьбе с болезнью и которые имели бы шанс, если не потеряли бы столько времени в тисках традиционной медицины.

Мы особенно благодарны Августу Ковальчик, Ержи Улатовски и другим уцелевшим узникам концентрационного лагеря смерти Освенцим. Они придали неослабевающее вдохновение нам и нашей работе. Мы едины с ними в обязательстве: «Никогда больше!»

Особенная благодарность выражается тысячам членов нашего международного Альянса Здоровья, которые поддерживали наши исследования на протяжении более десятилетия. Без вас эти открытия не были бы возможными.

Мы благодарим наши семьи за поддержку и терпение.

Мы также благодарим Энди и Джэмми Керр за воодушевляющую поддержку во время написания этой книги.

И, наконец, мы благодарим всех, кто оставался для нас неоценимым источником мотивации через свой скептицизм и противодействие.

Нижеследующая научная публикация 1992 года содержит научные основы наших исследований в области рака. Она была написана доктором Ратом при поддержке лауреата Нобелевской премии Лайнуса Полинга.

### **Индукцированный плазмином протеолиз и роль апопротеина (а), лизина и синтетических аналогов лизина**

М. Рат, Л. Полинг

Журнал Ортомолекулярной медицины 1992, 7:17-23

#### **Аннотация**

Большинство человеческих болезней, независимо от их индивидуального генетического или внешнего происхождения, прогрессируют через схожие патомеханизмы. Одним из универсальных путей является распространение через свободные радикалы кислорода. Здесь мы представляем другой универсальный патомеханизм: деградацию соединительной ткани протеазой плазмином. Этот механизм был описан для некоторых болезней, но его универсальный характер не был серьезно признан.

Мы предполагаем, что прогрессирование рака, сердечно-сосудистых болезней (ССБ), а также воспалительных и многих других болезней в различной степени зависит от этого патомеханизма. Активированные макрофаги, а также раковые клетки, трансформированные вирусами клетки, и другие патогенные клетки секретируют значительные количества активаторов плазминогена, которые активируют плазминоген в протеазу плазмин, которая, в свою очередь, активирует проколлагеназу в коллагеназу. Последующая деградация межклеточного матрикса является обязательным условием пролиферации и клинических проявлений любой болезни. В большинстве острых и хронических заболеваний используются этот патомеханизм. Этот патомеханизм является извращением механизма, который используется в физиологических условиях различными клеточными системами организма человека. Извращение в патологических условиях является результатом хронического дисбаланса между активаторами и ингибиторами (блокаторами) этого процесса. Апопротеин(а) – апо(а), в силу своей гомологичности плазминогену, предполагается как конкурирующий внутренний ингибитор индуцированного плазмином протеолиза и деградации тканей. Незаменимая аминокислота L-лизин функционирует как внешний ингибитор этого процесса. Терапевтические введения L-лизина и его синтетиче-

ских аналогов, таких как транексамовая кислота, должно привести к эффективному контролю над индуцированной плазмином деградации тканей. Всеобъемлющее клиническое подтверждение этой работы сможет значительно улучшить терапевтические подходы к запущенным формам ССБ, рака, воспаления и инфекционных болезней, включая СПИД.

## Введение

В последние годы научное сообщество было заинтриговано уникальным белком в организме человека: аполипоротейном(а) [апо (а)]. В течение трех десятилетий после его открытия апо(а) в первую очередь обсуждается во взаимосвязи с его вредоносным эффектом на здоровье человека, в особенности на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Мы не считаем, что апо(а) должен обладать только негативными свойствами. Согласно законам эволюции, апо(а) должен обладать благоприятными свойствами, которые должны значительно превышать его неблагоприятность. Вследствие этого, мы обнаружили, что в физиологических условиях апо(а) функционирует как адгезивный белок, способствуя дифференциации и росту органов. В патофизиологических условиях апо(а) в первую очередь действует как заместитель в условиях недостатка аскорбата и увеличивает стабильность тканей замещая нарушенный метаболизм коллагена и помогая восстановлению тканей (1).

Более того, мы предположили, что апо(а) функционирует, как ингибитор важных патомеханизмов, вовлеченных в развитие многих болезней. Эти патомеханизмы обостряются во время недостатка аскорбата. Одним из этих универсальных патомеханизмов является повреждающий эффект свободных радикалов кислорода, который уменьшается антиоксидантной функцией апо(а) как протеинтиола (2).

Апо(а) привел нас к пониманию универсальной важности другого патомеханизма: ферментативного разрушения соединительной ткани протеазой плазмином. Недавно мы предположили, что апо(а), в соответствии со своей гомологией плазминогену, функционирует как конкурирующий ингибитор индуцированного плазмином протеолиза (3). В этой публикации мы описываем универсальный характер этого механизма и роль апо(а) в деталях.

Индукцированный плазмином протеолиз был описан, как патомеханизм некоторых болезней, например, рака и определенных вирусных заболеваний (4,5). В области сердечно-сосудистых заболеваний, однако, этот механизм вызвал мало, если вообще вызвал, интереса. Недоста-

точное понимание универсального характера этого патомеханизма еще более подтверждено отсутствием широкого терапевтического использования L- лизина и его синтетических аналогов, которые являются внешними ингибиторами этого механизма. Отсутствие такого понимания продолжает иметь тяжелые последствия для здоровья человека и мешает миллионам пациентов получать оптимальное лечение. Целью данной публикации является заполнение пробела в понимании и приведение рационального обоснования широкого использования лизина и его синтетических аналогов в клинической терапии.

### **Индукцированный плазмином протеолиз в физиологических условиях**

Индукцированный плазмином протеолиз является физиологическим механизмом, который встречается повсеместно в организме человека. Главные клеточные защитные системы, моноциты, макрофаги и нейтрофилы, используют этот механизм для миграции в организме. Они секретируют активаторы плазмина, которые активируют плазминоген в плазмин. Этот механизм определяет эффективное использование высоких концентраций в крови и тканях профермента, плазминогена, который представляет собой огромный резервуар потенциальной протеолитической активности. Активированная протеаза плазмин затем превращает проколлагеназу в коллагеназу (6), а также, вполне вероятно, активирует другие ферменты, приводя к локальной деградации соединительной ткани. Такая локальная деградация соединительной ткани прокладывает путь для миграции макрофагов через организм. Протеолитические эффекты плазмина также вовлечены в увеличение проницаемости сосудов (7). Этот эффект облегчает инфильтрацию моноцитов и других клеток крови из циркуляции в места тканей с повышенной потребностью. Физиологические условия, в которых осуществляется индуцированный плазмином протеолиз, включают различные формы образования и реорганизации тканей, такие как невригенез, васкуляризация, и, очень вероятно, рост.

Особенное значение индуцированный плазмином протеолиз имеет во время ремодуляции женских половых органов. Под действием гормональной стимуляции клетки грудной железы и матки секретируют активатор плазмина и индуцируют тем самым морфологические изменения во время беременности и лактации (4). Особенно ярким примером эффективности этого механизма является овуляция. Лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликуло-стимулирующий гормон (ФСГ) стимулируют секрецию активатора плазмина грану-

лезными клетками (8). Последующая за этим деградация соединительной ткани яичников является обязательным исходным условием процесса овуляции (Рисунок 1а). Подобным образом трофобластные клетки используют активированный плазмином протеолиз для внедрения в стенку матки во время имплантации эмбриона в ранней стадии беременности. Во всех этих условиях продукция ферментов кратковременна и строго контролируется гормонами и другими контрольными механизмами.

### **Индукированный плазмином протеолиз в физиологических условиях**

Активированный плазмином протеолиз способствует развитию большинства болезней. Особенный интерес вызывает тот факт, что подобные механизмы индуцируются атакующими патогенами, а также используются защитными клетками организма, то есть макрофагами. При многих патологических условиях макрофаги «активируются». Эта активация представляет собой особое состояние готовности, которое характеризуется большим выбросом секреторных продуктов. Эти продукты включают метаболиты кислорода, коллагеназы, эластазы, и значительно увеличенную секрецию активаторов плазминогена. Представляется однозначным, что этот механизм должен строго регулироваться. Поэтому макрофаги секретируют также ингибиторы плазмина и  $\alpha_2$ - макроглобулин, которые способны инактивировать плазмин и многие другие протеазы. Дисбаланс этой контролирующей системы приводит к обострению этого механизма и продолжающейся деградации тканей. Хроническая активация макрофагов и перенапряжение контрольных механизмов, в конечном счете, приводит к постоянной деградации соединительной ткани и к ускорению развития болезни. Таким образом, нам представляется логичным предположить, что активированная плазмином деградация тканей способствует, в различной степени, развитию всех болезней.

Этот механизм, однако, не ограничивается макрофагами и другими защитными клетками человеческого организма. В последующих главах мы обсудим патомеханизмы большинства важных болезней в больших деталях.

### **Рак**

Злокачественная трансформация многих человеческих клеток приводит к неконтролируемой секреции активаторов плазминогена.



В такой ситуации секреция активаторов плазминогена не является временным событием, но скорее характерной особенностью злокачественных клеток. Степень увеличения продукции активатора плазминогена, между 10 и 100 раз, делает этот фермент уникальным среди биохимических изменений, ассоциированных со злокачественной трансформацией. Более того, секреция активатора плазминогена происходит независимо от индуцирующего механизма, и может быть обнаружена как результат действия онкогенных вирусов или химических карциногенов. Наиболее важным является то, что количество секретлируемых активаторов плазминогена обычно ассоциируется со степенью злокачественности (4,5). Иммуногистологические исследования показали, что самая высокая концентрация активаторов плазминогена вблизи опухоли обнаруживается в местах инвазивного роста (9).

Из-за важной роли индуцированного плазмином протеолиза в женских половых органах в физиологических условиях не является сюрпризом то, что чрезмерное проявление этого механизма наблюдается особенно часто при малигнизации женских половых органов. Раковые клетки молочной железы, матки, яичников, и других органов постоянно секретируют увеличенные количества активаторов плазминогена, разрушают окружающий межклеточный матрикс и, тем самым, прокладывают себе путь для инфильтрирующего роста. Эти механизмы также вовлечены в развитие рака простаты, одной из наиболее частых форм рака у мужчин.

Индуцированный плазмином протеолиз является критичным для метастатического распространения рака. Как это обсуждалось выше, плазмин вызывает увеличение проницаемости кровеносных сосудов и облегчает тем самым системное распространение раковых клеток. Индуцированная плазмином деградация тканей была описана для опухолей яичников, слизистой оболочки матки, шейки матки, груди, кишечника, легких, кожи (меланома), и многих других (4), это предполагает, что большинство видов рака использует этот механизм для роста.

### **Инфекции и воспалительные болезни**

Как и трансформированные клетки рака, трансформированные вирусами клетки также обнаруживают секрецию активаторов плазминогена (4,5). Эти клетки активируют плазминоген в своем ближайшем окружении, то есть легочной ткани, и способствуют, тем самым, распространению инфекции. Одновременно с этим, плаз-

мин увеличивает проницаемость кровеносных сосудов и помогает системному распространению инфекции.

Представляется логичным предположить, что другие патогены также могут использовать этот механизм в процессе инфекции. Активаторы плазминогена в целом играют важную роль в воспалении. Продукция активаторов плазминогена макрофагами и гранулоцитами высоко коррелирует с различными модуляторами воспаления. Секретия этого фермента стимулируется асбестом, лимфокинами и интерфероном и ингибируется такими противовоспалительными агентами, как глюкокортикоиды. Индуцированный плазмином протеолиз был описан у пациентов с различными воспалительными болезнями, включая хронический ревматоидный артрит, аллергические васкулиты, хроническое воспаление кишечника, хроническое синуситы, демиелинизирующее заболевание и многие другие (4). Индуцированная плазмином деградация тканей может быть, поэтому, важным патомеханизмом хронических воспалительных заболеваний.

### **Сердечно-сосудистые болезни**

Активированные макрофаги играют важную роль в патогенезе сердечно-сосудистой болезни. Моноциты крови проникают в сосудистую стенку и становятся макрофагами. Их активация внутри сосудистой стенки увеличивается окисленными липопротедами и другими повреждающими мезанизмами (3, 10). Когда они активируются, происходит похожий каскад событий, как и в других болезнях: увеличенная секретия активаторов плазминогена, активация протеазой плазмином проколлагеназ и деградация соединительной ткани сосудистой стенки. Одновременно плазмин увеличивает проницаемость сосудистой стенки, приводя к дальнейшему увеличению инфильтрации компонентами плазмы. Продолжительное воздействие этих патомеханизмов приводит к развитию атеросклеротических бляшек. Этот механизм особенно эффективен, когда сосудистая стенка уже ослаблена недостатком аскорбата. Как было недавно детально описано (3), эта нестабильность проявляется в первую очередь в местах с измененными гемодинамическими условиями, такими, как места разветвления коронарных артерий. Поэтому неудивительно, что увеличенные количества активаторов плазминогена были обнаружены в этих регионах разветвлений артерий человека. Более того, в атеросклеротических поражениях обычно обнаруживается значительно увеличенное количество активаторов плазминогена по сравнению с нормальными участками артериальной стенки (11). Удивительно, что

эти наблюдения не были продолжены систематически. Это упущение свидетельствует о том, что универсальный характер индуцированного плазмином протеолиза остается еще недостаточно понятным. Целью этой статьи является исправление этого недостатка.

### **Аполипопротеин(а) – ингибитор индуцированного плазмином протеолиза**

При определении универсального значения индуцированного плазмином протеолиза, наше внимание снова было обращено на апо(а) и его возрастающей потребности, отраженной увеличенными концентрациями в плазме, при многих патологических условиях. Здесь мы сосредоточимся на роли апо(а), как эндогенного конкурентного ингибитора индуцированного плазмином протеолиза и деградации тканей.

Апо(а) – это гликопротеин с уникальной структурой. Фактически он состоит из повторяющейся последовательности кольцеобразных структур, которые высоко гомологичны кольцу IV молекулы плазминогена. Ген апо(а) находится вблизи гена плазминогена на 6ой хромосоме. Было предположено, что молекула апо(а) происходит из молекулы плазминогена или что у этих двух генов был общий предшественник (12). К настоящему моменту не было предложено какого-либо объяснения, почему из пяти колец плазминогена именно кольцо IV было выбрано природой для создания молекулы апо(а). Мы не принимаем объяснение этой селективности простым совпадением. Мы предполагаем, что, по крайней мере, одна из причин повторения кольца IV в апо(а) относится к структуре/функции кольца IV в молекуле плазминогена.

Представляется логичным предположить, что апо(а), благодаря своим многократным структурам кольца IV, служит конкурентным ингибитором индуцированного плазмином протеолиза. Апо(а) может быть вовлечен в контроль этого механизма без нарушения критических функций плазминогена, которые опосредуются другими кольцами молекулы плазминогена. Следовательно, чем больше имеется повторов кольца IV в молекуле апо(а), тем более эффективным ингибитором будет такая изоформа апо(а). Эта концепция не только может объяснить селективное преимущество кольца IV перед другими кольцевыми структурами, но также объясняет большую степень вариаций в определенной генетически концентрации ЛП(а) в плазме, которая, главным образом, отражает обратную зависимость между числом внутримолекулярных повторов кольца IV и скоростью синтеза молекул апо(а).

Поддерживающим доказательством роли апо(а) в контроле индуцированного плазмином протеолиза также являются определенные наблюдения. Было показано, что апо(а) уменьшает фибринолиз, индуцированный тканевым активатором плазминогена, и конкурентно ингибирует механизмы, индуцируемые плазмином и плазминогеном (обзор в 14). Более того, иммуно-гистологические исследования различных болезней показали преимущественное накопление апо(а) в местах повышенной потребности контроля индуцированного плазмином протеолиза. В нескольких сотнях образцов сосудов с различной степенью развития сердечно-сосудистой болезни апо(а) был обнаружен преимущественно в суб-эндотелии, вполне вероятно, противодействуя увеличенной проницаемости эндотелия. В далеко развитых атеросклеротических бляшках апо(а) обнаруживается преимущественно вокруг ядра поражения, в частности, по краям поражения (15), главным местом хронического восстановительного процесса. Во всестороннем морфологическом исследовании различных форм рака отложения апо(а) были обнаружены в области развития рака (Ф. Ниндорф, частное сообщение). Оба исследования были проведены с использованием одинаковых моноклональных антител, кросс-реагирующих с плазминогеном. Предварительные результаты по отложению апо(а) в микроваскулатуре мест развития воспалительной реакции также представлены (16). Мы предсказываем, что будет найдена важная роль апо(а) в сдерживании инфекционных заболеваний, включая СПИД. Роль апо(а), как конкурентного ингибитора индуцированного плазмином протеолиза не ограничивается патологическими условиями. Повышенная потребность в апо(а) была описана для периода трансформации матки в ранней беременности (17).

В заключение, предполагается, что апо(а) является важным элементом эндогенного контроля системы индуцированного плазмином протеолиза. Апо(а) может заменять антиплазмин и другие эндогенные ингибиторы индуцированной плазмином деградации тканей, особенно во время хронической активации этих процессов. Кроме эндогенных ингибиторов индуцированной плазмином деградации тканей существуют также экзогенные ингибиторы. Универсальное значение описанных здесь патомеханизмов неоспоримо свидетельствует о значении этих экзогенных ингибиторов в терапии многих болезней.

## Терапевтическое использование лизина и синтетических аналогов лизина

Лизин, незаменимая аминокислота, является наиболее важным природным ингибитором этого процесса. В противоположность конкурентному ингибированию апо(а), лизин напрямую ингибирует индуцированный плазмином протеолиз. Лизин уменьшает чрезмерную активацию плазмينا, по крайней мере, частично, путем занятия связывающих лизин мест на молекуле плазминогена. Поскольку лизин – это незаменимая аминокислота, его наличие не регулируется эндогенно. Недостаточный прием лизина с диетой необратимо ведет к дефициту этой аминокислоты и, тем самым, ослабляет натуральную защиту против этого патомеханизма. Более того, хроническая активация плазминогена раковыми клетками, практически всеми трансформированными клетками, или макрофагами ведет к дополнительному относительному дефициту лизина и ускоряет, тем самым, изначальную болезнь. Терапевтическая ценность лизина была документирована для многих болезней, включая вирусные инфекции (18), и совсем недавно, в сочетании с аскорбиновой кислотой, для кардиоваскулярной болезни (19).

Синтетические аналоги лизина, такие как эпислон-аминокапроиновая кислота, парааминометилбензоиновая кислота и транс аминоклогексаноиновая кислота (транексамиковая кислота), являются мощными ингибиторами индуцированного плазмином протеолиза. Эти вещества, особенно транексамиковая кислота, были успешно использованы при лечении различных патологических процессов, таких как агниогематома, язвенный колит, и других. Наиболее значимые результаты были описаны для пациентов с поздними стадиями рака груди (20) и яичников (21), а также для раков другого происхождения (22). Недавно мы предложили терапевтическое использование синтетических аналогов лизина для уменьшения атеросклеротических бляшек (3).

На основе представленной здесь работы незамедлительно должны быть инициированы всеобъемлющие клинические испытания, устанавливающие критическую роль лизина в профилактике и лечении различных болезней. Ежедневный прием 5 или более грамм лизина не вызывает никаких побочных эффектов (19,23). На основе обнадеживающих терапевтических результатов с транексамиковой кислотой, в особенности по ингибированию и уменьшению поздних стадий рака, эти вещества должны быть протестированы для широкого внедрения в клиническую практику, особенно для

продвинутых форм рака, сердечно-сосудистой болезни и СПИДа. Возможным объяснением того, почему это до сих пор не случилось, может быть опасение, эти субстанции возможно вызовут осложнения, связанные со свертываемостью крови.

Однако они являются ингибиторами протеаз и ингибируют не только фибринолиз, но и коагуляцию (24). Более того, транексамиковая кислота применялась на протяжении более 10 лет без клинических осложнений (25). Мы предположили, что риск любых гемостатических осложнений будет еще более уменьшен комбинированием этих веществ с аскорбатом и другими витаминами, обладающими противосвертывающей активностью (3). Это медицинское соображение, однако, не единственный фактор того, почему эти вещества не используются чаще и почему тысячи пациентов до сих пор лишены оптимальной терапии. Патентная защита является ведущим принципом для любой фармацевтической компании в разработке и продаже лекарств. Лизин, как многие другие нутриенты, непатентуем, а патенты на клинически разрешенные синтетические аналоги лизина, закончились. Отсутствие интереса к этим веществам может быть оправдано с экономической точки зрения; с перспективы здоровья человека нет оправдания этой отсрочки.

## **Заключение**

Мы описали здесь индуцированный плазмином протеолиз как универсальный механизм продвигающий рак, сердечно-сосудистые, инфекционные и многие другие болезни. Индуцированная плазмином дегградация тканей является чрезмерным проявлением физиологического механизма. Предполагается, что апо(a) функционирует как эндогенный конкурентный ингибитор этого механизма. На основе селективных преимуществ апо(a) в эволюции человека не вызывает удивления то, что апо(a) должен привести нас к пониманию универсального значения этого патомеханизма. Дальнейшие клинические подтверждения терапевтической ценности лизина и его синтетических аналогов могут предложить новые возможности эффективной терапии миллионам людей. Мы предсказываем, что использование лизина и синтетических аналогов лизина, в особенности в комбинации с аскорбатом, приведут к прорывам в контроле многих форм рака и инфекционных болезней, включая СПИД, также как и многих других болезней.

## **Благодарности**

Мы благодарим доктора Александру Недзвецьки за полезные дискуссии, Розмари Бабкок за библиотечную работу, Иоланту Валечевич за помощь с графикой, Марту Бест и Дороти Мунро за секретарскую помощь.

## Литература

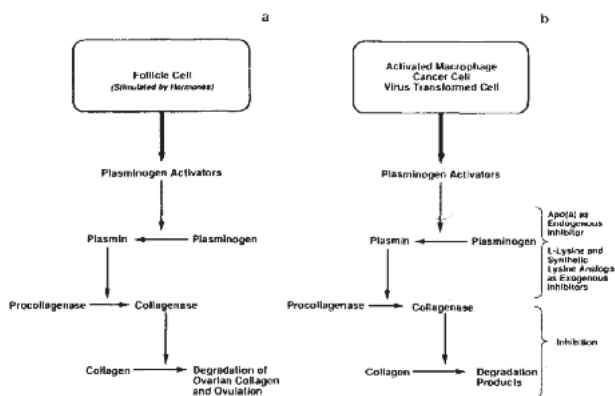
1. Rath M, Pauling L. Apoprotein(a) is an adhesive protein. *J. Orthomolecular Med.* 1991;6:139-143.
2. Rath M, Pauling L. Hypothesis: Lipoprotein(a) is a surrogate for ascorbate. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 1990; 87:6204-6207.
3. Rath M, Pauling L. Solution of the puzzle of human cardiovascular disease: Its primary cause is ascorbate deficiency, leading to the deposition of lipoprotein(a) and fibrinogen/fibrin in the vascular wall. *J. Orthomolecular Med.* 1991;6:125-134.
4. Danø K, Andreasen PA, Grøndahl-Hansen J, Kristensen P, Nielsen LS and Skriver L: Plasminogen activators, tissue degradation, and cancer. *Advances in Cancer Research* 1985; Vol 44, Academic Press.
5. Reich E: Activation of plasminogen: a general mechanism for producing localized extracellular proteolysis. *Molecular Basis of Biological Degradative Processes*. Berlin RD, Herrmann H, Lepow TH, Tanzov T (eds), 1978, Academic Press Inc.,New York.
6. Werb Z, Mainardi CL, Vater CA, and Harris Jr ED: Endogenous activation of latent collagenase by rheumatoid synovial cells. *N.Engl.J.Med.*1977 #18; 296:
7. Ratnoff OD. Increased vascular permeability induced by human plasmin. In: *Vascular Permeability and Plasmin*. 1965.
8. Strickland S & Beers WH. Studies on the role of plasminogen activator in ovulation. *J.Biol.Chem.*1976; 251:5694-5702.
9. Skriver L, Larsson L-I, Kielberg V, Nielsen LS, Andresen PB, Kristensen P, & Danø K. Immunocytochemical localization of urokinase-type plasminogen activator in Lewis lung carcinoma. *J.Cell Biol.* 1984; 99:752-757.
10. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, & Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320:915-924.
11. Smokovitis A: A new hypothesis: possible mechanisms in the involvement of the increased plasminogen activator activity in branching regions of the aorta in the initiation of atherosclerosis. *Thromb-Haemost.* 1980; 43(2):141-148.
12. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang W-J, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, Scanu AM, and Lawn RM. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987;330:132-137.
13. Trexler M, Vali Z. & Patthy L. Structure of the w-aminocarboxylic acid-binding sites of human plasminogen. *J.Biol.Chem.* 1982; 257:7401-7406.
14. Edelberg JM, Pizzo SV: Lipoprotein(a): The link between impaired fibrinolysis and atherosclerosis. *Fibrinolysis* 1991;5:135-143.
15. Niendorf A, Rath M, Wolf K, Peters S, Arps H, Beisiegel U and Dietel M: Morphological detection and quantification of lipoprotein(a) deposition in atheromatous lesions of human aorta and coronary arteries. *Virchow's Archiv A Pathol. Anat.* 1990;417:105-111.
16. Etingin OR, Hajjar DP, Hajjar KA, Harpel PC & Nachman RL. Lipoprotein(a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells.



- J.Biol.Chem.1991; 266:2459-2465.
17. Zechner R, Desoye G, Schweditsch MO, Pfeiffer KP & Kostner GM. Fluctuations of plasma lipoprotein-a concentrations during pregnancy and post partum. *Metabolism* 1986; 35:333-336.
  18. Griffith RS, Walsh DE, Myrmet KH, Thompson RW, Behforooz A. Success of L-lysine therapy in frequently recurrent herpes simplex infection. *Dermatologica* 1987; 130:183-190.
  19. Pauling L. Case report: Lysine/ascorbate-related amelioration of angina pectoris. *J. Orthomolecular Med.*1991;6:144-146.
  20. Astedt B, Mattsson W, Tropč C. Treatment of advanced breast cancer with chemotherapeutics and inhibition of coagulation and fibrinolysis. *Acta Med. Scand.* 1977;201:491-493.
  21. Astedt B, Glifberg I, Mattsson W, Tropé C. Arrest of growth of ovarian tumor by tranexamic acid. *JAMA* 1977; 238:154.
  22. Markus G. The role of hemostasis and fibrinolysis in the metastatic spread of cancer. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1984; 10:61-70.
  23. Rose WC, Johnson JE & Haines W. The amino acid requirement of man. *J Biol Chem* 1950;182:541-556.
  24. Aoki N, Naito K, & Yoshida N. Inhibition of platelet aggregation by protease inhibitors. Possible involvement of proteases in platelet aggregation. *Blood* 1978; 52:1-12.
  25. Munch EP & Weeke B. Non-hereditary angioedema treated with tranexamic acid. *Allergy* 1985; 40: 92-97.

## Plasmin-Induced Proteolysis, Apoprotein(a) and Lysine

Figure 1.  
Plasmin-induced proteolysis under physiological and pathophysiological conditions.



(a): Plasmin-induced proteolysis and ovulation. During the female cycle hormones induce the secretion of plasminogen activators from granulosa cells in the follicle. The activation of plasminogen to plasmin is followed by the activation of procollagenase to collagenase, leading to the proteolytic degradation of the ovarian stroma. This precisely regulated proteolytic cascade is the precondition for ovulation.

(b): Plasmin-induced proteolysis under pathological conditions. Similar mechanisms take place under pathophysiological conditions. In virtually all pathological conditions plasminogen activators are secreted by different cell systems including cancer cells, virally transformed cells, as well as by defending host cells such as activated macrophages. Any imbalance between activating and inhibiting mechanisms leads to continuous proteolytic degradation of the connective tissue thereby facilitating disease proliferation. Apo(a), by virtue of its homology to plasminogen, is proposed to be an endogenous competitive inhibitor of this pathway under physiological and particularly under pathophysiological conditions. The essential amino acid L-lysine and synthetic lysine analogs are effective therapeutic inhibitors of this pathway.

↓ secretion; ↓ catalysis

На этом рисунке показана копия рисунков взятых из оригинальной публикации в 1992 г.

## ПУБЛИКАЦИИ НАШИХ РАБОТ

### РАК ПРОСТАТЫ

In Vivo Antitumor Effect of Ascorbic Acid, Lysine, Proline and Green Tea Extract on Human Prostate PC-3 Xenografts in Nude Mice: Evaluation of Tumor Growth and Immunohistochemistry. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *In Vivo*, 2005, 19(1), 179-184.

Antitumor Effect of Ascorbic Acid, Lysine, Proline, Arginine and Epigallocatechin Gallate in Prostate Cancer Cell Lines PC-3, NCaP, and DU145. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath  
*Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology*, 2004, 115:1-6

### РАК ЯИЧЕК

Inhibitory Effects of a Nutrient Mixture on Human Testicular Cancer cell Line NT 2/DT Matrigel Invasion and MMP Activity. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Medical Oncology* 2007 24(2): 183-188

### РАК ГРУДИ

In Vitro and In Vivo Antitumorigenic Activity of a Mixture of Lysine, Proline, Ascorbic Acid and Green Tea Extract on Human Breast Cancer Lines MDA MB-231 and MCF-7. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath *Medical Oncology* 2005, 22(2) 129-38

Modulation of N-Methyl –N-Nitrosourea-Induced Mammary Tumors in Sprague-Dawley Rats by Combination of Lysine, Proline, Arginine, Ascorbic Acid and Green Tea Extract. M.W. Roomi, N.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Breast Cancer Research*, 2005, 7:R291-R295

A combination of green tea extract, specific nutrient mixture and quercetin: An effective intervention treatment for the regression of N-Methyl –N-Nitrosourea (MNU)-Induced mammary tumors in Wistar rats. Anup Kale, Sonia Gawande, Swati Kotwal, Shrirang Netke, M.W. Roomi, V. Ivanov, A. Niedzwiecki, M. Rath *Oncology Letters*, 2010, 1:313-317

### РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Suppression of Human Cervical Cancer Cell Lines Hela and oTc2 4510 MMP Expression and Matrigel Invasion by a Mixture of Lysine, Proline, Ascorbic Acid, and Green Tea Extract. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath *International Journal of Gynecological Cancer* 2006; 16:1241-1247

## **РАК ЯИЧНИКОВ**

In vitro modulation of MMP-2 and MMP-9 in human cervical and ovarian cancer cell lines by cytokines, inducers and inhibitors. M.W. Roomi, J.C. Monterrey, T. Kalinovsky, M. Rath, A. Niedzwiecki. *Oncology Reports* 2010; 23(3):605-614

Inhibition of MMP-2 Secretion and Invasion by Human Ovarian Cancer Cell Line SKOV-3 with lysine, proline, arginine, ascorbic acid, and Green Tea Extract. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath  
*Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2006; 32(2): 148-154

## **РАК КИШЕЧНИКА**

In Vivo Antitumor Effect of Ascorbic Acid, Lysine, Proline and Green Tea Extract on Human Colon Cancer Cell HCT 116 Xenografts in Nude Mice: Evaluation of Tumor Growth and Immunohistochemistry. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Oncology Reports*, 2005, 12 (3), 421-425

Synergistic Effect of Combination of Lysine, Proline, Arginine, Ascorbic Acid and Epigallocatechin Gallate on Colon Cancer Cell Line HCT 116. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath  
*Journal of the American Nutraceutical Association*, 2004, 7 (2): 40-43

## **РАК КОСТЕЙ**

Naturally Produced Extracellular Matrix Inhibits Growth Rate and Invasiveness of Human Osteosarcoma Cancer Cells. V. Ivanov, S. Ivanova, M.W. Roomi, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Medical Oncology* 2007; 24(2): 209-217

Effect of Ascorbic Acid, Lysine, Proline and Green Tea Extract on Human Osteosarcoma Cell Line MNNG-HOS Xenografts in Nude Mice: Evaluation of Tumor Growth and Immunohistochemistry. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Medical Oncology* 2006; 23(3): 411-417

Antitumor Effect of Nutrient Synergy on Human Osteosarcoma Cells U2OS, MNNGHOS, and Ewing's Sarcoma SK-ES.1. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Oncology Reports*, 2005, 13(2), 253-257

In Vivo and In Vitro Antitumor Effect of Nutrient Synergy on Human Osteosarcoma Cell Line MNNG-HOS. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Annals of Cancer Research and Therapy*, 2004, 12: 137-148

## **РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Antitumor Effect of a Combination of Lysine, Proline, Arginine, Ascorbic Acid, and Green Tea Extract on Pancreatic Cancer Cell Line MIA PaCa-2. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath  
*International Journal of Gastrointestinal Cancer* 2005, 35 (2), 97-102

## **ФИБРОСАРКОМА**

In Vivo and in Vitro Antitumor Effect of Ascorbic Acid, Lysine, Proline, Arginine, and Green Tea Extract on Human Fibrosarcoma Cells HT-1080. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath  
*Medical Oncology* 2006; 23(1): 105-112

Synergistic Antitumor Effect of Ascorbic Acid, Lysine, Proline, and Epigallocatechin Gallate on Human Fibrosarcoma Cells HT-1080. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath  
*Annals of Cancer Research and Therapy*, 2004 12:148-157

## **РАК ПОЧЕК И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

Pleiotropic effects of a micronutrient mixture on critical parameters of bladder cancer. M.W. Roomi, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. In *Bladder Cancer: Etiology, Diagnosis and Treatments*, edited by William Nilsson, Nova Science Publishers, Inc, 2010.

Antitumor Effect of Ascorbic Acid, Lysine, Proline, Arginine, and Green Tea Extract on Bladder Cancer Cell Line T-24. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *International Journal of Urology* 2006; 13: 415-419

Modulation of Human Renal Cell Carcinoma 786-0 MMP-2 and MMP-9 Activity by Inhibitors and Inducers in Vitro. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Medical Oncology* 2006; 23(2): 245-250

Anticancer Effect of Lysine, Proline, Arginine, Ascorbic Acid and Green Tea Extract on Human Renal Adenocarcinoma Line 786-0. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki and M. Rath. *Oncology Reports* 2006; 16(5):943-7

## **РАК КОЖИ**

Inhibition of 7, 12-Dimethylbenzathracene-Induced Skin tumors by a Nutrient Mixture. M.W. Roomi, N.W. Roomi, T. Kalinovsky, V. Ivanov, M. Rath, A. Niedzwiecki. *Medical Oncology* 2008; 25(3): 330-340

Suppression of growth and hepatic metastasis of murine B16FO melanoma cells by a novel nutrient mixture. M.W. Roomi, T. Kalinovsky, N.W. Roomi, V. Ivanov, M. Rath, A. Niedzwiecki. *Oncology Reports* 2008; 20:809-817

In Vitro and In Vivo Antitumor Effect of Ascorbic Acid, Lysine, Proline, And Green Tea Extract On Human Melanoma Cell Line A2058. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *In Vivo* 2006;20(1): 25-32

**РАК ЛЕГКИХ**

Chemopreventive effect of a novel nutrient mixture on lung tumorigenesis induced by urethane in male A/J mice. M.W. Roomi, N.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Tumori* 2009; 95: 508-513

Modulation of MMP-2 and MMP-9 by cytokines, mitogens, and inhibitors in lung cancer and mesothelioma cell lines. M.W. Roomi, J.C. Monterrey, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Oncology Reports* 2009; 22: 1283-1291

Inhibition of Malignant Mesothelioma Cell Matrix Metalloproteinase Production and Invasion by a Novel Nutrient mixture. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki and M. Rath. *Experimental Lung Research* 2006; 32:69-79

In Vivo and in Vitro Anti-tumor Effect of a Unique Nutrient Mixture on Lung Cancer Cell Line A-549. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki and M. Rath. *Experimental Lung Research* 2006; 32:441-453

Inhibition of Pulmonary Metastasis of Melanoma B16FO Cells in C57BL/6 Mice by a Nutrient Mixture Consisting of Ascorbic Acid, Lysine, Proline, Arginine, and Green Tea Extract. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Experimental Lung Research* 2006; 32(10):517-30

**РАК КРОВИ**

Antineoplastic effect of nutrient mixture on Raji and Jurkat T cells: the two highly aggressive non-Hodgkin's lymphoma cell lines. M.W. Roomi, BA Bhanap, N.W. Roomi, A. Niedzwiecki and M. Rath. *Experimental Oncology* 2009; 31(3): 149-155

Epigallocatechin -3-Gallate induces apoptosis and cell cycle arrest in HTLV-1 positive and negative leukemia cells. S. Harakeh, K. Abu-El-Ardat, M. Diab-Assaf, A. Niedzwiecki, M. El-Sabban, M. Rath. *Medical Oncology* 2008; 25: 30-39

Ascorbic acid induces apoptosis in Adult T-cell Leukemia. S. Harakeh, M. Diab-Assaf, J. Khalife, K. Abu-El-Ardat, E. Baydoun, A. Niedzwiecki, M. El-Sabban, M. Rath. *Anticancer Research* 2007; 27: 289-298

Mechanistic aspects of apoptosis induction by L-Lysine in both HTLV-1 positive and negative cell lines. S. Harakeh, M. Diab-Assaf, K. Abu-El-Ardat, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Chem. Biol. Interactions* 2006; 164: 102-114

Apoptosis Induction by Epican Forte in HTLV-1 Positive and Negative Malignant TCells. S. Harakeh, M. Diab-Assaf, A. Niedzwiecki, J. Khalife, K. Abu-El-Ardat, M. Rath. *Leukemia Research* -2006; 30: 869-881

## ДРУГИЕ ВИДЫ РАКА

Comparative effects of EGCG, green tea and a nutrient mixture on the patterns of MMP-2 and MMP-9 expression in cancer cell lines. M.W. Roomi, J.C. Monterrey, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Oncology Reports* – 2010; 24:747-757

Inhibition of invasion and MMPs by a nutrient mixture in human cancer cell lines: a correlation study. M.W. Roomi, J.C. Monterrey, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Experimental Oncology*- 2010; 32:243-248

In vivo and in vitro effect of a nutrient mixture on human hepatocarcinoma cell line SK-Hep-1. M.W. Roomi, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Experimental Oncology* –2010;32:84-91

Patterns of MMP-2 and MMP-9 expression in human cancer cell lines. M.W. Roomi, J.C. Monterrey, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Oncology Reports* – 2009; 21:1323-1333

Marked inhibition of growth and invasive parameters of head and neck squamous carcinoma FADU by a nutrient mixture. M.W. Roomi, N.W. Roomi, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Integrative Cancer Therapies* 2009; 8(2):168-176

Inhibition of Glioma Cell Line A-172 MMP Activity and Cell Invasion in Vitro by a Nutrient Mixture. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki and M. Rath. *Medical Oncology* 2007; 24(2): 231-238

Inhibitory of Cell Invasion and MMP Production by a Nutrient Mixture in Malignant Liposarcoma Cell Line SW-872. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Medical Oncology* 2007; 24(4):394-401

In Vitro Anticarcinogenic Effect of a Nutrient Mixture on Human Rhabdomyosarcoma Cells. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Gene Therapy and Molecular Biology* 2007; 11(B):133-144

In Vivo and in Vitro Anti-tumor Effect of a Nutrient Mixture Containing Ascorbic Acid, Lysine, Proline, and Green Tea Extract on Human Synovial Sarcoma Cancer Cells. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki and M. Rath. *JAMA* 2006; 9(2): 30-34

A Specific Combination of Ascorbic Acid, Lysine, Proline and Epigallocatechin Gallate Inhibits Proliferation and Extracellular Matrix Invasion of Various Human Cancer Cell Lines. S.P. Netke, M.W. Roomi, V. Ivanov, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Research Communications in Pharmacology and Toxicology, Emerging Drugs*, 2003; Vol. II, IV37-IV50.

## МЕТАСТАЗЫ

Micronutrient synergy – a new tool in effective control of metastasis and other key mechanisms of cancer. A. Niedzwiecki, M.W. Roomi, T. Kalinovsky, M. Rath. *Cancer Metastasis Review* 2010; 29; 529-542

Suppression of growth and hepatic metastasis of murine B16FO melanoma cells by a novel nutrient mixture. M.W. Roomi, T. Kalinovsky, N.W. Roomi, V. Ivanov, M. Rath, A. Niedzwiecki. *Oncology Reports* 2008; 20:809-817

A nutrient mixture suppresses hepatic metastasis in athymic nude mice injected with murine B16FO melanoma cells. M.W. Roomi, N.W. Roomi, T. Kalinovsky, J.C. Monterrery, M. Rath, and A. Niedzwiecki. *BioFactors* 2008; 33; 85-97

Inhibition of Pulmonary Metastasis of Melanoma B16FO Cells in C57BL/6 Mice by a Nutrient Mixture Consisting of Ascorbic Acid, Lysine, Proline, Arginine, and Green Tea Extract. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Experimental Lung Research* 2006; 32(10):517-30

## АНГИОГЕНЕЗ

Distinct patterns of matrix metalloproteinase-2 and -9 expression in normal human cell lines. M.W. Roomi, J.C. Monterrery, T. Kalinovsky, M. Rath, and A. Niedzwiecki. *Oncology Reports – 2009; 21: 821-826*

Patterns of MMP-2 and MMP-9 expression in human cancer cell lines. M.W. Roomi, J.C. Monterrery, T. Kalinovsky, M. Rath, and A. Niedzwiecki. *Oncology Reports – 2009; 21:1323-1333*

Antiangiogenic properties of a nutrient mixture in a model of hemangioma. M.W. Roomi, T. Kalinovsky, M. Rath, and A. Niedzwiecki. *Experimental Oncology – Accepted 10/26/09*

A novel nutrient mixture containing ascorbic acid, lysine, proline and green tea extract inhibits critical parameters in angiogenesis . M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath in *Anti-Angiogenic. Functional and Medicinal Foods*, edited by Losso JN, Shahidi F, Bagchi D, CRC Press, Taylor& Francis Group, Boca Raton, London, New York, 2007, pages 561-580.

Inhibitory Effect of a Mixture Containing Ascorbic Acid, Lysine, Proline, and Green Tea Extract on Critical Parameters in Angiogenesis. M.W. Roomi, N.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Oncology Reports* 2005, 14(4), 807-815.

Antiangiogenic Effects of a Nutrient Mixture on Human Umbilical Vein Endothelial Cells. M.W. Roomi, N.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Oncology Reports* 2005;14(6):1399-404



## Другие Ссылки

De Prithwish et al., Breast cancer incidence and hormone replacement therapy in Canada. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010; 102: 1-7

Jemal A. et al., Global cancer statistics, *CA Cancer J Clin.* 2011; 61: 69-90.

Jemal A et al., Trends in the Leading Causes of Death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005, 294: 1255-1259

Hirsh J, An Anniversary for Cancer Chemotherapy. *JAMA* 2006; 296; 1518-1520.

Phang J.M. et al., The metabolism of proline, a stress substance, modulates carcinogenic pathways. *Amino Acids*, 2008; 35; 681-690

Duffy M.J., The urokinase plasminogen activator system: role in malignancy. *Curr. Pharm. Des.*, 2004; 10; 39-49

Henriet P et al., Contact with fibrillar collagen inhibits melanoma cell proliferation by up-regulating p27 KIP1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000; 97; 10026-10031.

K. Almholt et al., Reduced metastasis of transgenic mammary cancer in urokinase deficient mice. *Int. J. Cancer* 2005; 113: 525-532

Ruhul Amin A.R.M. et al., Perspectives for Cancer Prevention with Natural Compounds. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 2712-2725

Oak Min-Ho et al., Antiangiogenic properties of natural polyphenols from red wine and green tea. *J. Nutr. Biochem.* 2005; 16, 1-8

Morgan G et al., The Contribution of Cytotoxic Chemotherapy to 5-year Survival in Adult Malignancies. *Clin. Oncol.* 2004; 16: 549-560.

## Важные Веб-сайты:

Во время чтения этой книги вам могли попасться темы, о которых вы хотели бы больше узнать. Здесь приведен набор веб-сайтов, которые мы помогли создать. Мы хотели заверить вас в независимости их содержания:

- [www.drrathresearch.org](http://www.drrathresearch.org)  
официальный веб-сайт нашего Исследовательского Института в Калифорнии.
- [www.wha-www.org](http://www.wha-www.org)  
Открытый для всех образовательный курс здоровья.
- [www.wha-www.org/en/library/index.html](http://www.wha-www.org/en/library/index.html)  
Библиотека натурального здоровья для медицинских работников и пациентов.
- [www.hpcm.org](http://www.hpcm.org) (**Health Professionals for Cellular Medicine**)  
Официальный веб-сайт медицинских работников, специализирующихся в области натурального здоровья.

