Редакционная коллегия:

В. М. Орел (главный редактор)

Д. А. Александров (редактор отдела рецензий)
В. В. Бабков (отдел истории биологии)
А. Г. Барабашев (отдел философии и методологии науки)
Вл. П. Визгин (отдел истории физики, механики и астрономии)
В. Л. Гвоздецкий (отдел истории техники)
С. С. Демидов (отдел истории математики)
С. С. Илизаров (отдел архивных публикаций)
Л. М. Кожина (отдел научно-технических музеев)
Н. И. Кузнецова (зам. главного редактора)
Л. А. Маркова (отдел общих проблем)
И. И. Мочалов (отдел истории наук о Земле)
Н. Н. Семенова (и.о. ответственного секретаря)
А. М. Смолеговский (отдел истории химии)
Д. А. Соболев (отдел истории авиации и космонавтики)
А. Ю. Стручков (редактор международного отдела)
А. В. Юревич (отдел социологии и социальной психологии науки)

Международный редакционный совет:

Марк Адамс, США
Кит Бенсон, США
Гурген Григорян, Россия
Лорен Грэхем, США
Кеннет Кноспел, США
Борис Козлов, Россия
Эдуард Колчинский, Россия
Джон Криге, Франция
Юрий Наточин, Россия
Мариано Ормигон, Испания
Доминик Пестр, Франция
Ганс-Йорг Райнбергер, ФРГ
Нильс Ролл-Хансен, Норвегия
Эдвард Свидерски, Швейцария
Вячеслав Степин, Россия
Дуглас Уинер, США

Номер набран и сверстан на электронном оборудовании
Института истории естествознания и техники РАН

Редакторы — Куликова Марина Владимировна, Фирсова Галина Александровна,
Будрейко Екатерина Николаевна (информационный раздел)
Компьютерный набор — Артеменко Роман Валерьевич
Оригинал-макет — Алексеев Константин Игоревич
Заведующая редакцией — Дроздова Людмила Николаевна

Технический редактор — Пахомова Вера Михайловна

Подписано к печати 19.02.2000. Формат бумаги 70×100 1/16
Офсетная печать. Усл. печатн. л. 18,2 Усл. кр.-отт. 13,7 тыс. Уч.-изд. л. 23,0 Бум. л. 7,0
Тираж 743 экз. Заказ 3384

Свидетельство о регистрации N 0110149 от 4 февраля 1993 г.
в Министерстве печати и информации Российской Федерации
Учредители: Российская академия наук, Институт истории естествознания и техники РАН

Адрес издателя: 117864, Москва, Профсоюзная ул., 90
Адрес редакции: 103012, Москва, Старопанский пер., 1/5
тел: (095) 928-1190 факс: (095) 925-9911 E-mail: viet@history.ihst.ru
Отпечатано в ППП «Типография «Наука», 121099, Москва, Шубинский пер., 6

© Российская академия наук,
Институт истории естествознания и техники, 2000 г.
При перепечатке, переводе на иностранные языки,
а также при ином использовании оригинальных материалов журнала
ссылка на ВИЕТ обязательна.

Е. С. ЛЕВИНА

«КРУЦИН» ИМЕЕТ СВОЮ СУДЬБУ...
(экспериментальная биология в онкологии: история и современность)*

В истории изучения опухолей можно отметить периоды, в которые изучение велось под доминирующим влиянием ученых определенных специальностей. Вначале это были патологи... Сейчас эстафета должна находиться в руках биохимиков. Именно от них можно ожидать выяснения молекулярных процессов, которые приводят к заболеванию генома клетки, клинически проявляющемуся в образовании опухоли.

Л. А. Зильбер, 1966 г.

Было бы, однако, совершенно неверно думать, что онкология лишь односторонне заимствует методы и идеи из других областей биологии. Подобно тому, как изучение патологии нервной системы давало и продолжает давать незаменимые свидетельства о нормальных механизмах процессов высшей нервной деятельности, точно так же и изучение патологического, неконтролируемого опухолевого роста совершенно необходимо для того, чтобы разобраться в механизмах, регулирующих нормальные процессы роста и дифференцирования клеток.

Ю. М. Васильев, 1965 г.

Органичная связь биологии и медицины находит свое воплощение в исторически сложившемся научном направлении — медико-биологическом или биомедицинском. Содержание этих понятий представляется перекрывающимся, но не вполне совпадающим. Употребление последнего несет определенную смысловую нагрузку. Предполагается, что время чистой эмпирики в медицинской науке миновало и что создание рациональной терапии сложных патологий возможно только на основе положений теоретической биологии и достижений биологии экспериментальной.

Середина XX в. в истории науки была временем форсированного внедрения в биологию физико-химических методов, позволивших существенно раздвинуть границы исследования, переведя их на клеточный, субклеточный и молекулярный уровни. Успехи современной молекулярной биологии в установлении механизмов биохимических и энергетических процессов, протекающих в клетках, механизмов передачи генетической информации, а также закономерностей дифференцирования, роста и развития тканей общеизвестны. Сравнительное их изучение в норме и патологии постепенно вносило ясность в природу ряда заболеваний животных и

* Работа выполнена при поддержке Российского гуманитарного научного фонда (код проекта 98-03-04216).

человека, давало возможность находить точки приложения воздействий, корректирующих болезненные состояния.

В структуре современной науки биомедицинские исследования занимают все больше места, что в принципе не требует объяснения. Очевидны стремление человечества улучшить качество жизни, с одной стороны, и необходимость держать под контролем развитие пандемий инфекционных заболеваний, обеспечить безопасность в условиях повсеместного ухудшения — вплоть до разрушения среды обитания —экологической обстановки, с другой. Одна из крупных и активно разрабатываемых проблем этого направления — исследования в области онкологии. Чтобы убедиться в этом, достаточно просмотреть каталоги специальных журналов и отметить среди них, наряду с изданиями по клиническим специальностям, множество биомедицинских, появившихся за последние два десятилетия*.

Проблема адекватности экспериментальных данных, полученных на биологических моделях, реальной ситуации, имеющей место в клинике различных заболеваний, чрезвычайно сложна и в большинстве случаев не может быть решена однозначно. Разработка и адаптация биологических моделей предполагает высокую степень взаимопонимания биологов и медиков разного профиля, необходимость выработки «общего языка», сближения понятий и подходов, что само по себе представляет задачу непростую, но весьма существенную для реализации комплексного междисциплинарного исследования. Результат такого рода совместных усилий складывается из принципиально нового знания о механизмах конкретных процессов, протекающих в живых системах, возможностях их регулирования и дополняется предложением на основе этого знания терапевтических приемов, корректирующих патологические проявления в организме человека. Эти положения, кажущиеся тривиальными, применительно к задаче онкотерапии таковыми вряд ли являются. История развития экспериментальной и клинической онкологии, все еще недостаточная эффективность разработанных к настоящему времени терапевтических приемов при возрастании числа факторов риска заболевания, убедительно свидетельствуют о необходимости введения в принятые онкотерапевтические схемы новых приемов, основанных на методах современной биологии. Консервативность медиков оправданна, но до известных пределов, не превращаясь в ортодоксальность.

Природа злокачественного перерождения клетки (малигнизации) составляет предмет изучения клеточной и молекулярной биологии постольку, поскольку на этом уровне исследования находится ответ на вопрос о причинах сбоя регуляции развития, в результате которого клетка получает импульс к неконтролируемому делению, давая начало злокачественной опухоли. Дистанция от уровня клеточного до закономерностей сосуществования малигнизированных и нормальных тканей в организме воистину огромна. Необходимость учитывать сопутствующие заболевания взрослого пациента или особенности развития детского организма превращает ее в пропасть. Преодоление ее совместными усилиями и составляет содержание современного этапа биомедицинских исследований в области онкологии.

---

* Например, «*Cancer Biochem. and Biophys.* » (Великобритания), «*Cancer Genetics and Cytogenetics*» (Нидерланды), «*Cancer Immunol. Immuno Therapy*» (ФРГ), «*Molecular Aspects of Medicine*» (Великобритания) и т. д. В международном еженедельном справочном издании «*Current Content*» с 1983 г. введен раздел «Молекулярная медицина».

Рак — это обреченность?

Обычно для лечения онкологических заболеваний предлагаются хирургический, химиотерапевтический и радиологический методы. Как показала практика, ортодоксальность медиков, предпочитающих из них какой-либо один, не оправдывает себя. В настоящее время признана необходимость комплексной терапии, опирающейся на современные разработки, начиная с достоверной и, возможно, более ранней диагностики.

Хирургическое вмешательство ограничивается многими обстоятельствами, определяемыми как «операбельное» и «неоперабельное» состояние опухоли, и более применимо к доброкачественным новообразованиям. В случае же злокачественных наилучшие результаты дает радикальная операция, когда нет метастазов и можно быть уверенным в полноте удаления злокачественного очага. Однако такие случаи редки, поскольку характеристика «злокачественность» означает большую или меньшую степень инвазии, т. е. прорастания опухоли в окружающие ткани.

Химиотерапевтические средства, рекомендуемые и в послеоперационный период, многообразны и эффективны для ряда опухолей (известны и резистентные), но отличаются одним общим и весьма существенным недостатком. Эти вещества, блокирующие клеточное деление (цитостатики, по существу — клеточные яды), специфичны не к ткани, а к стадии клеточного цикла, единого для всех эукариотических, т.е. имеющих оформленное ядро, клеток. Токсическое действие этих препаратов распространяется на все ткани, находящиеся в состоянии активного деления клеток (пролиферации), например, на печень как быстро обновляющуюся ткань, систему кроветворения, луковицы волос и т. д. Избыток цитостатиков, необходимый для создания в опухоли нужной их концентрации, не может не сказываться катастрофически на состоянии больного. К тому же среди цитостатиков встречаются стимуляторы метастазирования отдельных видов опухоли [1, с. 93].

Радиологические методы, так же трудно переносимые, как и химиотерапевтические, требуют поддерживающей терапии, применения иммуностимуляторов. Разрабатываются более щадящие физические методы (низкотемпературные лазеры, фотодинамическая терапия, локальное термическое воздействие) [2], химическая модификация известных противоопухолевых антибиотиков, снижающая общую токсичность вследствие повышения специфичности к опухоли, однако применение их еще не вышло за пределы эксперимента и потому сильно ограничено [3].

Понятие биотерапии неоднозначно и требует уточнения. Обычно имеют в виду методы лечения, основанные на применении препаратов биогенного происхождения, акцентируя внимание на их более щадящем (в сравнении с медикаментозным) воздействии на организм. Обострение интереса к альтернативным методам возникло как реакция на «медицинскую агрессию», использование сильнодействующих лекарств и медицинской техники, которые, увеличивая возможности диагностики и терапии, несли и определенную опасность. К альтернативным методам могут быть отнесены фитотерапия, многообразие методов физиотерапии, новомодная биоэнерготерапия. Научная биология предлагает путь, отличный от лежащих на поверхности и достаточно произвольных биотерапевтических экспериментов.

Положения, взятые эпиграфом настоящей статьи, принадлежат двум замечательным русским ученым. Первый из них (старший, ныне покойный) — автор вирусо-генетической теории происхождения опухолей, создал школу специалистов в области вирусологии, иммунологии и экспериментальной онкологии, младший — признан главой направления клеточной биологии в отечественной науке, продолжает преподавать и быть центром сильно разросшегося сообщества «кле-

точников», несколько противостоящего «молекулярщикам», занятым разложением системы на составляющие вопреки опасениям потерять за деревьями лес... Правы оба автора: экспериментальная биология и экспериментальная медицина взаимно обогащают одна другую. Можно сказать больше: экспериментальной биологии доступно решение фундаментальных задач, возникающих из потребностей медицины, в том числе и онкологии.

Обзор сделанного экспериментальной биологией для онкологии впечатляет: вирусо-генетическая теория происхождения рака [4–6]; открытие онкогенов и локализация их в хромосомах человека [7]; мутагенная природа химического канцерогенеза, разработка и модельные испытания препаратов цитотоксического*, ангиостатического** действия [8]; обнадеживающие попытки решения проблемы специфичности цитостатиков и их адресной доставки в пораженном опухолью организме [9]; открытие иммунологами факторов некроза опухоли — специфических, токсичных для опухоли белков, секретируемых в кровь лейкоцитами [10]; активная разработка проблемы иммунологии рака в целом с возможностями влияния на иммунный статус*** организма продуктов естественного клеточного метаболизма [11, 12] и многое другое. Наконец, предпринимаются попытки создания общей теории канцерогенеза [13, 14], предлагающей новые схемы экспериментов, проведение которых приводит к установлению новых фактов. Наиболее эффективные современные диагностические и терапевтические приемы в онкологии основаны на фундаментальных разработках молекулярной биологии, использующих, в свою очередь, физико-химические и иммунохимические методы.

Среди таких приемов следует выделить выявление специфических онкобелков (маркеров опухоли), геномную терапию, применение в качестве противоопухолевых препаратов белков-цитокинов****. Белки были выделены впервые из биологического материала опухоли и кровяной плазмы и идентифицированы в модельных экспериментах с изолированными в культуру клетками человека. В препаративных количествах цитокины получают методом рекомбинантных молекул, суть которого можно свести (очень схематично, опуская проблему регуляции синтеза) к следующему. Как известно со времени расшифровки генетического кода (1961–1965 гг.), синтез белка направляется генами, т. е. молекулами ДНК, в которых последовательность нуклеотидов соответствует последовательности аминокислот в белке (три нуклеотида обозначают одну аминокислоту). В эксперименте можно ввести в бактериальную или дрожжевую клетку фрагмент ДНК, кодирующий нужный экспериментатору белок, и синтетический аппарат клетки будет «работать» с такой ДНК, как с матрицей, выдавая в итоге искомый полипептид. Бактериальную или дрожжевую массу можно наращивать практически в любых коли-

---

* Термином объединены различные механизмы токсического для клетки действия, как остановка клеточного деления (цитостатики или митостатики), необратимое нарушение метаболизма посредством подавления (ингибирования) одной из ключевых реакций, приводящее к гибели клетки (ингибиторы) и т. п.

** Вещества, блокирующие рост кровеносных сосудов, что, в свою очередь, подавляет рост опухоли.

*** Состояние готовности иммунной системы организма реагировать на появление чужеродных антигенов (инфекции, нехарактерные для индивидуума продукты обмена веществ и т. д.), различать нормальное и патологическое течение процессов в тканях.

**** Сигнальные молекулы, которые «запускают» ту или иную программу развития клетки, будь то тканевая дифференцировка, приобретение свойств злокачественности, гибель и т.д.

чествах. Таким образом становятся доступными* эффективные биорегуляторы клеточных функций, накапливать которые путем экстракции их из животных тканей невозможно из-за их исчезающе малых количеств.

Перечисленные выше примеры терапевтических и диагностических подходов, которые могут быть отнесены к биотерапевтическим, так как они основаны на регуляции реально протекающих в тканях и клетках биологических процессов, были разработаны и вводились в практику в течение последних 15–20 лет. Их эффективность превосходит таковую прежних, ставших традиционными, медикаментов. Вместе с тем более глубокий исторический опыт экспериментальной и клинической онкологии, долгое время с переменным успехом нащупывавшей возможности необратимо остановить прогрессию злокачественного роста тканей человека, может быть переоценен сегодня. Поскольку смертность от онкологических заболеваний все еще высока, а число форм злокачественности, не поддающихся лечению, растет, анализ данных экспериментальной онкологии, отложенных в архив, может оказаться полезен на новом уровне понимания процессов, происходящих в тканях при их злокачественном росте.

Судьба одного из оригинальных фундаментальных подходов в онкологии — пример неординарного и незаслуженно забытого исследования, приобретающего в современных условиях актуальность и новое звучание. История его возникновения, логика построения и трагическая незавершенность воплощения представляют интерес для историков естествознания.

Речь пойдет о теоретически оправданном биологическом подходе и истории его реализации в условиях СССР 40–60-х гг. В определенной мере исследование, результаты которого приведены ниже, — дань увлечению социальной историей отечественной науки. Область биомедицинских изысканий в силу их социальной ориентированности и ярко выраженного междисциплинарного характера — интересный объект для такого рода направления.

Суть идеи, предложенной еще в конце 1930-х гг., — использовать в качестве биологической основы терапии опухолей человека антагонизм между инфекцией, вызываемой одноклеточным животным (*Trypanosoma cruzi*, возбудитель болезни Чагаса**), и злокачественной опухолью в одном организме.

Судьба сенсации 1946 г.

Прежде всего об авторах открытия феномена как такового и идеи биотерапевтического препарата «КР», получившего в 1960-е гг. название «круцин» — от *T. cruzi*.

Григорий Иосифович Роскин (1892–1964), профессор МГУ, протозоолог и цитолог, представитель классической школы экспериментальной биологии Н. К. Кольцова. Специализация в области биологии раковой клетки, насколько можно судить по сохранившейся переписке [16]***, отчетам отдела зоологии Университета

* Метод не достигает цели, если биологическая активность полипептида зависит от постсинтетической модификации отдельных его аминокислот, обеспечивающей специфическую пространственную организацию белка. Чаще всего модификацию осуществляют ферментные системы животного организма, которых нет в бактериальных клетках.

** Жгутиковое простейшее, облигатный паразит. Имеет сложный жизненный цикл, включающий смену организма-хозяина от насекомого-переносчика к теплокровному животному или человеку. Подробнее см: [15].

*** Фонд Н. Г. Клюевой, включающий автографы писем Н. К. Кольцова Г. И. Роскину (Кольцов называет его Григорием Осиповичем), не разобран. Автор выражает признательность заведующей Архивом И. Н. Вишняковой, предоставившей возможность ознакомиться с фондом.

им. Шанявского и Лаборатории экспериментальной биологии за первые 10 лет ее существования (1917–1927) [17], подсказана Роскину Кольцовым. В 1931–1932 гг., будучи уже на университетской кафедре, Григорий Иосифович сделал открытие, проверив на экспериментальной модели (перевиваемая опухоль мышей и культура *Trypanosoma cruzi* в живом и инактивированном нагреванием состоянии) предположение о существовании уже упоминавшегося антагонизма между болезнью Чагаса и раком человека [18]. Последующие годы были посвящены изучению особенностей взаимодействия этого внутриклеточного паразита с нормальными и малигнизированными тканями, идентификации изменений метаболизма клетки и морфологических изменений ее структур при инвазии паразита — т. е. вполне академическим исследованиям.

Н. Г. Клюева. 1935 г. Фото из архива РАМН

К концу 1930-х гг. исследования приобретают отчетливо выраженный терапевтический характер. Летом 1939 г. в Кисловодске состоялось знакомство профессора с Ниной Георгиевной Клюевой (1898–1971), микробиологом редкой для того времени аллерго-иммунологической ориентации. Крупный специалист в области инфекционной аллергии, автор нескольких уже введенных в медицинскую практику вакцин [19], Нина Георгиевна увидела в исследуемой Роскиным проблеме реальную перспективу для терапии в онкологии и взяла на себя разработку схемы приготовления из культуры простейшего экспериментальных образцов препарата.

Первые клинические испытания (пока только свежеприготовленных клеточных лизатов*) были проведены в Москве, в Онкологическом институте им. А. П. Герцена, где Григорий Иосифович в течение ряда лет консультировал работу цитологической лаборатории, и прошли успешно: некоторые виды опухолей под действием препарата уменьшались в размерах или вовсе исчезали. Война прервала исследования, возобновленные только в конце 1944 г., и уже в декабре 1945 г., несмотря на очевидные технические и материальные трудности, был накоплен достаточно большой экспериментальный и некоторый клинический материал, позволивший авторам подготовить монографию и выступить с докладом на заседании Президиума недавно организованной Академии медицинских наук [20], членом-корреспондентом которой уже была избрана Нина Георгиевна. Работа прозвучала как выдающееся достиже-

* Смесь продуктов гидролиза компонентов клетки собственными ферментами — протеолитическими, гидролитическими и т. д., освобождающимися при разрушении клеток любым способом, например осмотическим шоком, механическим воздействием и т. п.

Н. Г. Клюева и Г. И. Роскин в лаборатории. 1946 г. Фото из архива РАМН

ние советских ученых, «получила прессу», идея на этом этапе была высоко оценена специалистами и поддержана Министерством здравоохранения, в ведомственном подчинении которого находилась АМН СССР. В декабре 1945 г. специальным постановлением СНК для разработки проблемы биотерапии рака была санкционирована организация лаборатории, руководство которой поручалось члену-корреспонденту АМН СССР Н. Г. Клюевой [21].

Такое развитие событий было подготовлено обострением интереса к онкологии в мировой науке, прежде всего в США, а также новыми организационными возможностями — структурной реорганизацией медицинских исследовательских учреждений в связи с созданием АМН СССР. Важную роль в принятии решения сыграли патриотические настроения в стране, победившей в тяжелейшей войне, и культивируемые властью представления о престиже советской науки.

Существенным фактором была и личная инициатива авторов. Нина Георгиевна, будучи не только первоклассным специалистом, но прежде всего человеком своего времени, отлично понимала, что развернуть работу по программе, сочетающей эксперимент, клинику и опытное производство, без высокой поддержки невозможно в принципе, а в условиях послевоенной разрухи тем более. Еще до выступления на заседании Президиума ею были подготовлены краткая справка-памятка «Рак и его лечение» и письмо, которое она по совету своей давней знакомой, старого члена партии, намеревалась послать на имя А. И. Микояна, надеясь, что его вмешательство позволит, как она писала, «придать делу необходимый размах». Позже, когда возникли затруднения в связи с претензиями на соавторство, которые предъявлял директор мечниковского института, приютивший экспериментальную группу Клюевой, письмо было все-таки послано в ЦК (с сопрово-

дительной запиской уже другого ходатая) на имя А. А. Жданова [22, л. 117], вмешательство которого сыграло в судьбе проекта и его авторов роль определяющую, но, к сожалению, далекую от ожидаемой.

Знакомство с биографией Н.Г. позволяет не удивляться предприимчивости этой талантливой женщины, прошедшей большую жизненную школу. Она получила блестящее образование: после перевода в 1914 г. медицинского факультета Варшавского университета в Ростов-на-Дону там сложилась сильная школа инфекционистов и иммунологов. Учителями Клюевой были лидеры отечественной микробиологии и иммунологии М. И. Штуцер и В. А. Барыкин, соученицей и подругой — З. В. Ермольева, ставшая в 1940-е гг. знаменитой благодаря работам по созданию пенициллина. В 1929–1930 гг. Н. Г. работала с выдающимся вирусологом-иммунологом Л. А. Зильбером, в 1934 г. получила кандидатскую степень по совокупности работ, в 1935 г. — защитила докторскую диссертацию в Москве [23, л. 18–19].

Интервью, данное директором Института микробиологии им. Мечникова Л. Г. Вебером Центральному радио после сенсационного доклада Н. Г. Клюевой в Академии, было той же ночью ретранслировано в США и вызвало большой интерес, подогретый последующими публикациями в общей и специальной (Бюллетень посольства СССР в Вашингтоне) прессе. В адрес посольства США в Москве пришло множество запросов от больных и их родственников относительно возможности получить препарат или приехать на лечение в СССР, так как в публикациях дело было представлено таким образом, что лекарство уже существует и проблема борьбы с раком будет вот-вот решена. Заметим, что Клюева и Роскин нигде не утверждали, что они излечивают рак, а говорили только о свойстве «шизотрипанного препарата» тормозить рост опухоли. Господин посол Смит, вынужденный отвечать взволнованным гражданам, обратился за разъяснением в Медицинскую академию, затем — непосредственно к ученым и, выяснив ситуацию и получив разрешение своего правительства, предложил им помощь и сотрудничество в разработке лекарства «во имя борьбы с раком и человеколюбия».

Посол У. Смит действовал нетрадиционным образом: предупредив вице-президента АМН СССР академика А.И.Абрикосова через секретаря о том, что «г. Смит из американского посольства просит принять его», приехал в Президиум Академии на ул. Солянка. Абрикосов, приняв посла за журналиста, интересующегося постановкой дела в советском здравоохранении, принялся рассказывать об академических институтах... (А. И. Абрикосов, объяснительная записка от 31 января 1947 г.).

Энергичному американцу, бывшему до назначения послом в СССР директором ФБР, легко удалось убедить собеседника, поговорив с ним об общем недуге (язвенной болезни), созвониться с профессором Роскиным и договориться с ним о встрече через три дня. В феврале 1947 г., давая по этому поводу объяснения членам Суда чести, Г. И. Роскин так передавал этот разговор:

> Абрикосов сказал, что в его кабинете сидит посол Смит, просит узнать, не может ли он приехать к Вам домой. Я сделал большую паузу, т. к. мы с Ниной Георгиевной живем очень скромно, и я сказал, м. б. удобнее к нам в институт приехать. Абрикосов отвечает, что посол просит передать, что он может в любой день, кроме вторника. Я сказал, что прошу его приехать в четверг... [24; 25].

Предложение американской стороны рассматривалось в министерстве. Родившийся в результате обсуждения вариант соглашения больше напоминал «протокол о намерениях», чем строгий договор о научном сотрудничестве:

Настоящее соглашение заключено между Министерством Здравоохранения СССР, с одной стороны, и Посольством США, с другой стороны, в том, что:

1. Министерство Здравоохранения СССР, учитывая гуманные цели борьбы со злокачественными опухолями, предоставляет Посольству США исчерпывающую информацию о противораковом препарате Клюевой—Роскина («КР»), в частности о технологии процесса изготовления препарата. В дальнейшем Министерство Здравоохранения СССР предоставляет в распоряжение научных онкологических учреждений США все материалы о могущих быть усовершенствованиях этого препарата.

2. Правительство США со своей стороны представляет Министерству Здравоохранения СССР информацию о новых противоопухолевых препаратах, выработанных или могущих быть выработанными в США.

3. Работу по биотерапии рака считать совместной советско- американской работой над препаратом «КР», при сохранении и в дальнейшем его названия.

4. Для совместного изучения препарата «КР» и обмена опытом по изготовлению подобных препаратов США командируют в СССР научных сотрудников для работы в институтах и лабораториях, изучающих проблему рака.

5. США принимает на себя обязательство по дооборудованию лабораторий и институтов СССР, изучающих проблему рака, по специальному списку [26, л. 6].

Договор предполагал — в качестве первого шага к объединению усилий онкологов вокруг идеи Роскина—Клюевой — поставку из США оборудования, список которого был тут же составлен.

За пределы министерства проект так и не вышел, но впечатление о реальности такого сотрудничества, разрешенного на правительственном уровне, осталось в сознании участников совещания (онкологи академических институтов, Г. И. Роскин и заместители министра здравоохранения А. Г. Натрадзе и Н. Н. Приоров). Поэтому, когда в августе того же года формировалась группа советских онкологов для ознакомления с организацией борьбы с раком в США, академику В. В. Парину, главе делегации, было поручено передать рукопись Н. Г. Клюевой и Г. И. Роскина, уже принятую в печать издательством «Медицина», и образцы препарата «КР», что воспринималось как реализация предполагаемого тесного сотрудничества по раковой проблеме. Кроме того, Клюевой и Роскину еще в июле было предложено принять в Институте американских специалистов Мэда и Лесли с указанием (телефонограммой из Минздрава), как объяснял позже Г. И. Роскин на Суде чести, «говорить с американскими врачами возможно откровенно, чтобы не было никаких разговоров о железном занавесе» [27, л. 76]. Таким образом, ничто не предвещало осложнений, возникших через несколько месяцев.

Ученые — и занимавший достаточно высокое положение академик В. В. Парин в их числе — не знали, что политическая ситуация изменилась и в их действиях ищут повод для организации новой идеологической кампании.

Все материалы, касающиеся визита посла Смита в Институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней, где производились экспериментальные образцы препарата «КР», уже были затребованы в ЦК ВКП(б), и резолюция, поставленная А. А. Ждановым на экземпляре отчета чиновника из Отдела управления кадров («... Я не думаю, что Смита нужно было пускать в Институт» [28, л. 2]), положила начало формированию «Дела “КР”».

Парину накануне отъезда случайно (во время разговора с замминистра иностранных дел о возможности воспользоваться служебным авиарейсом до Парижа) стало известно о колебаниях руководства в вопросе о передаче рукописи. Однако в Минздраве его заверили, что запрет касается только ее части, описывающей тех-

нологию изготовления препарата, предусмотрительно вынесенной авторами в приложение [29]. Дальнейшее развитие событий и передача рукописи американской стороне (тому же Лесли как «распорядительному директору» Американо-советского медицинского общества) 28 ноября 1946 г. еще более усугубили ситуацию. Эпизоду, обычному в практике международного научного сотрудничества, была дана неожиданно острая политическая оценка, позволившая использовать случившееся в целях, далеких как от науки, так и от задач здравоохранения. Менее чем через год В. В. Парин, Н. Г. Клюева, Г. И. Роскин и министр здравоохранения Г. А. Митерев стали жертвами политической акции, вошедшей в историю как «борьба с космополитизмом». Выдвинутое против них обвинение в разглашении государственной тайны (задним числом все работы по раку были засекречены) было к тому же произвольно квалифицировано по-разному в отношении каждого из обвиняемых. В. В. Парин подвергся самой жестокой мере — осужден на тюремное заключение и ссылку*. Н. Г. Клюева, Г. И. Роскин и Г. А. Митерев** были преданы общественному Суду чести, положение об учреждении которого было спешно принято Совнаркомом СССР в марте 1947 г. [31]. Они были обвинены в совершении «антипатриотических и антиобщественных поступков». В «Закрытом письме ЦК», разосланном 16 июня 1947 г. и рекомендованном для обсуждения в партийных организациях всех государственных учреждений, это подробнейшим образом описано [32].

«Дело профессоров Клюевой и Роскина» было первым в масштабной пропагандистской кампании «борьбы с космополитизмом», имевшей ярко выраженную антиинтеллигентскую направленность и скоро принявшей антисемитский оттенок.

После распространения закрытого письма, рекомендовавшего Суды чести как новую действенную форму воспитания советской интеллигенции в духе патриотизма, по стране были найдены «козлы отпущения» для еще 80 судилищ [33, с. 135]. Цель процессов и их обсуждений— в изменившейся обстановке, связанной с переходом советской политической системы на позиции «холодной войны», с намерением ограничить творческую деятельность интеллигенции исключительно обслуживанием задач государства так, как понимала эти задачи верховная власть. Затем последовали сессия ВАСХНИЛ и изгнание из науки и образования космополитов-генетиков, дело Еврейского антифашистского комитета (ЕАК), дело врачей, прекратившееся со смертью Сталина, — и все это на фоне надолго пережившего вождя хронического недоверия к человеку непролетарского происхождения и интеллигентной внешности...

Материалы Суда чести, ставшие доступными только в 1992 г., частично опубликованы нами [34]. Просмотр стенограмм, а также материалов в архивных фондах организаторов кампании, в первую очередь А. Жданова, дает много информа-

* В. В. Парин (1903–1971), физиолог и организатор науки, академик АМН СССР (1944), ее ученый секретарь (1944–1947) и вице-президент (1957–1962), академик АН СССР (1966). Из личного листка В. В. Парина: «...18 февраля 1947 г. был арестован и 8 апреля 1948 г. был осужден на 10 лет лишения свободы по ст. I ч. II Указа През. Верх. Совета СССР от 15.XI.43 г. "Об ответственности за разглашение государственной тайны и за утрату документов, содержащих государственную тайну". 29 октября 1953 г. по амнистии освобожден из-под стражи со снятием судимости. В апреле 1955 г. Военной Коллегией Верховного Суда СССР дело за отсутствием состава преступления прекращено и я полностью реабилитирован <...>» [30, л. 11].

** Были сформированы два отдельных «дела» — профессоров Клюевой и Роскина и дело бывшего министра Митерева, разбиравшиеся Судом чести МЗ СССР в июне и сентябре 1947 г.

ции, но это, скорее, сюжеты для политической истории страны. Для рассматриваемой темы — истории биомедицинского исследования — важна информация об ученых, втянутых в чисто пропагандистский идеологический процесс. Члены суда, свидетели, выступавшие сотрудники Минздрава были призваны выполнить «гражданский долг» в соответствии с навязанной обществу моралью.

Разумеется, Суды чести уступают политическим процессам 30-х гг. по масштабу и последствиям для их участников, это не самые страшные страницы истории советской инквизиции, но тем не менее читать стенограммы этих заседаний тяжело. Взволнованные, путаные «показания» Нины Георгиевны (от нее добивались четкости в определении понятий «технология» и «методика эксперимента» для доказательства состава преступления — передачи иностранному государству секрета производства уникального лекарства), резкие и раздраженные ответы профессора Роскина, оскорбленного непристойными попытками разделить ответственность супругов-обвиняемых, определить «меру» патриотизма Нины Георгиевны и космополитизма Григория Иосифовича... [35, л. 51, 76].

Трагична ситуация, заставившая людей судить своих товарищей по профессиональному цеху. И, помимо служебных обязанностей, разные обстоятельства приводили участников заседаний в Клуб Совмина на Берсеневской набережной.

Активно выступавший на суде В. Д. Тимаков (директор Института им. Гамалеи, в котором разместили работу Клюевой после ее доклада в Академии) признавался в письме, опубликованном недавно в биографическом сборнике, что Нина Георгиевна жаловалась в ЦК на его недостаточное внимание к ее нуждам. (Как удалось установить, речь шла о вывозимом из Германии в счет репараций и не полученном ею оборудовании, дележом которого в конце 1946 г. была озабочена вся Академия.) Директора беспокоили возможные последствия жалобы, так как он недавно был переведен из Ашхабада в Москву и, удачно вписавшись в структуру создающейся Академии, опасался, что при осложнениях быстро может быть отправлен обратно. Но, доверительно писал он другу, в теперешних обстоятельствах вопрос снялся сам собой... [36, с. 102–103]. Спустя три года, давая отзыв о работе Лаборатории биотерапии рака уже К. Е. Ворошилову, рассматривавшему дело в очередной «последней инстанции» в 1951 г., Тимаков не забывал отметить, что в данном ему на рецензию микробиологическом разделе отчета профессора Клюевой неоправданно часто цитируются зарубежные авторы... [37, л. 71].

Драматург А. Штейн упоминает в своих мемуарах, что известный кардиохирург П. А. Куприянов, вынужденный выступить в роли общественного обвинителя, сомневался, нужно ли ему принимать участие в процессе, и советовался с Б. И. Збарским, которому профессора Роскина рекомендовали «как серьезного ученого, чуждого суетности, и очень порядочного человека». Тем не менее он зачитал заготовленный в аппарате ЦК А. А. Ждановым, Г. Ф.Александровым, министром Е. И. Смирновым и выверенный генеральным прокурором К. П. Горшениным текст обвинения ученых в том, что они отстаивали свой приоритет, забывшись настолько, что допустили мысль о принадлежности сделанного ими открытия именно им, а не трудовому народу, в силу чего и получили ярлык «сомнительных граждан» [38, с. 169–171].

Другой член суда — директор Института мозга невропатолог С. А. Саркисов — помимо научной деятельности известен как активный борец с извращенными представлениями буржуазной науки об основах интеллекта и расовом превосходстве. В графе анкеты «служил ли в рядах Красной Армии» скромно отмечает: «участвовал в советизации Грузии». Он — единственный из участников процесса — не

забывает упомянуть в биографии, что медицинская общественность высоко оценила его моральные качества, доверив ему быть членом Суда чести [39].

Вероятно, этим людям было что терять, и понимание того, что одним процессом дело не ограничится и каждый из них может оказаться героем следующего, заставляло ученых стать участниками позорных судилищ.

Похоже, были и добровольцы. Один из свидетелей на процессе — Л. Г. Вебер, директор Института им. Мечникова, в лаборатории которого разворачивалась работа Клюевой по возвращении из эвакуации в 1944 г., — претендовал на соавторство в представляемой Президиуму Академии работе на том основании, что работа была выполнена в Институте и принадлежит Институту [40, л. 39–40]. В уже упомянутом интервью корреспонденту радио он назвал себя и сотрудницу лаборатории А. Ц. Бобрицкую соавторами открытия. Участником аналогичного конфликта товарищ Вебер уже был в 1934 г. — тогда в качестве замдиректора ленинградского Института мозга им. Бехтерева. Претензии он предъявлял к А. Л. Чижевскому [41, л. 5об.]. Свидетель на процессе был совершенно искренен: выпускник Института Красной Профессуры, он так понимал свою социальную функцию. Кроме того, в своих показаниях Вебер утверждал, что «он не только не давал корреспондентам никакой информации, но и указывал на ее секретный характер». Журналисты, присутствовавшие на суде, докладной запиской на имя секретаря ЦК Щербакова М. И. доводили до сведения политического руководства, что «информация, впервые помещенная газетами и переданная ТАСС за границу, была получена именно от проф. Вебера» и позже завизирована Г. А. Митеревым [42, л. 17–19].

Таким образом, обвинение ученых в «разглашении» было опровергнуто, но это не могло сказаться на уже принятом политическом, оформленном как воля общественного суда, решении.

Следует иметь в виду, что все названные выше медики в течение долгого времени продолжали работать в АМН СССР. Труды Тимакова и Куприянова имели международную известность и не потеряли своего значения до настоящего времени. Саркисов занимал пост ученого секретаря Академии и в значительной мере координировал ее работу. Вебер, насколько можно судить по его послужному списку, был типичным чиновником, занимавшимся так называемой «организационно-методической» деятельностью (последнее место его работы — заворгметодотделом и отделом кадров санэпидстанций г. Москвы) [43].

Аморально руководство, создававшее такие ситуации, и аморальна система, культивировавшая доносительство и предательство. Б. Д. Петров, сотрудник Управления кадров ЦК, куратор Медакадемии, наблюдавший за ходом суда, дабы оценить соответствие его разработанному сценарию, в подробном отчете на имя А. А. Жданова сообщал, что хотя аудитория в целом «горячо сочувствует тем установкам, которые защищает Суд чести», ученые выражают недоумение по поводу отсутствия среди обвиняемых чиновников — «судят только профессоров»...[44, л. 55–64, 72–74]. Он отметил также просчеты в организации и ошибки членов суда в ведении заседаний (не были в должной мере использованы «выигрышные» оговорки обвиняемых; члены суда, продолжавшие оставаться членами научного сообщества, задавая вопросы обвиняемым, вставали, а это, по мнению наблюдателя, неправильно и т. п.), которые следовало учесть при проведении следующих процессов.

Сохранившиеся документы (см. [45]) позволяют в деталях проследить технику подготовки процесса и идеологической кампании в целом, совершенно иезуит-

ский и провокационный характер действий руководства страной в отношении своих далеко не последних граждан. Достаточно упомянуть хотя бы записные книжки Жданова, в которых можно прочесть его собственноручные записи:

> О Парине размазать погуще... Вдолбить, что за средства народа должны отдавать все народу... Суд чести должен постановить... Расклевать преувеличенный престиж Америки с Англией... Аргумент Парина вышибить из рук...В письме (имеется в виду закрытое письмо ЦК. — *Е. Л.*) изобразить, что Агенты... Письмо ЦК подготовить насчет заграничных командировок... (цит. по [32, с. 62]).

Еще во второй половине 30-х гг. в СССР было сделано достаточно много для разрушения исторически сложившихся международных связей российской науки. Ограничение самостоятельности ведомств в решениях по поводу осуществления этих связей и передача в 1934 г. вопросов о командировании сотрудников за рубеж в соответствующую комиссию ЦК (см. [46, с. 545]), закрепили организационно эту губительную для науки политику. В послевоенное время, как известно, сложились новые связи, преимущественно со странами народной демократии, носившие, скорее, ритуальный характер. Выезды советских делегаций на международные конгрессы до конца 1980-х гг. организовывались под жестким контролем, ограничивавшим личное общение. Вместе с тем в оценке деятельности советских ученых, будь то выборы в Академию или присуждение специальных премий, фактор сравнения с западным уровнем развития соответствующих направлений непременно присутствовал. Многие направления в советской науке, и в том числе в экспериментальной биологии, получали развитие после обострения интереса к ним на Западе.

Такая парадоксальная ситуация может быть продемонстрирована и на примере рассматриваемой научной проблемы. Трижды работы по трипаносомному препарату получали толчок в развитии, и трижды поводом был запрос из-за границы: визиты американцев Смита, Лесли и Мэда в 1946 г., французов Кудера и Мерье в 1960 г. [47] * и господина Витте, американского гражданина русского происхождения, в 1988 г. [48]**. До сих пор при обсуждении возможности интенсифицировать исследования, что, естественно, требует средств, неизменно возникает вопрос: если это действительно так интересно, то почему этого до сих пор не сделали в Америке?..

Что касается намерения Жданова «вдолбить, что за средства народа должны отдавать все народу», то это положение было введено в традицию еще до его прихода в ЦК, осуществлялось успешно и надолго пережило Андрея Александровича.

Масштаб действий во времени таков.

В 1935–1938 гг. многочисленные комиссии после обсуждений закрыли лабораторию аэроионификации А. Л. Чижевского на том основании, что автор слишком амбициозен в отношении своего приоритета и лаборатория за определенный срок не оправдала выделенных на исследования средств [49, л. 41]. К весне 1941 г. новый директор ВИР И. Г. Эйхфельд прекратил исследования по программе опального Н. И. Вавилова в соответствии с принятым руководством ВАСХНИЛ решением о неэффективности расходования средств на академические изыски бывшего академика [50, л. 4–16]. Много лет спустя в речи последнего Генерального секретаря ЦК КПСС М. С. Горбачева на последней Всесоюзной партконференции все еще при-

---

* Доклады состоялись в ГКИ им. Л. А. Тарасевича (21 мая) и в МГУ (18 мая) в присутствии представителя ОВС Минздрава Д. Д. Владимирова.

** Теодор Витте, директор корпорации «Де Лавара» (США). В. Д. Каллиникова, Г. С. Зильберблат. Частное сообщение.

сутствовал выпад против ученых, тратящих народные деньги на неэффективные проекты*.

Исключительно потребительское отношение к науке, сложившееся уже в первые годы советской власти, постоянное противопоставление старых специалистов новой трудовой интеллигенции, чистки 30-х гг. и закрытые суды чести 1947–1949 гг., призванные ориентировать партийные организации на усиление работы по перевоспитанию советской интеллигенции — все это звенья одной цепи. Кампания 1947–1951 гг. была, пожалуй, самой масштабной в политике дискредитации людей интеллектуального труда за весь советский период.

Как следует из воспоминаний К. Симонова, бывшего в эти годы секретарем Союза писателей СССР, еще за два месяца до оформления Судом чести уже готовившихся в ЦК решений, Сталин принял меры к широковещательному освещению темы в печати, с резким осуждением преклонения перед заграничной культурой в среде интеллигенции (была прямо названа научная интеллигенция — профессора, врачи) [51, с. 129]. Приглашенным писателям дали прочесть документ (его зачитал вслух А. Фадеев), который Симонов упоминает как опубликованное затем** письмо «о так называемом "деле Клюевой и Роскина"». Под впечатлением этой встречи и под давлением ЦК социальный заказ был выполнен: сценарии и пьесы написаны, спектакли поставлены, фильм выпущен (см. [52; 53])***. На примере отдельных ученых, получивших от государства большие возможности (великолепные лаборатории и быт, недоступный рядовому труженику) и все-таки не устоявших перед соблазном «продать» сделанное ими важное открытие на Запад, демонстрировалась политическая неблагонадежность интеллигенции в целом. Отрицательными героями этого ставшего известным всем сюжета были «сомнительные граждане» — профессора Клюева и Роскин****.

Фатальным для реализации перспективного исследования в 1940-е гг. оказалось стечение нескольких обстоятельств:

(1) Претензии Л. Г. Вебера на соавторство и борьба за приоритет в открытии послужили не только толчком к несколько преждевременному выходу Н. Г. Клюевой с докладом на заседание Президиума Академии, но и к активной рекламе работы в общей прессе, что, в свою очередь, катализировало интерес к проблеме в США;

(2) Несогласованность действий государственных и партийных чиновников, определявших в стране все стороны жизни граждан независимо от их положения в обществе;

---

* Имеется в виду упоминание М. С. Горбачевым в выступлении на XIX Всесоюзной партконференции (3 июля 1989 г.) Научно-исследовательского института по биологическим испытаниям химических соединений (вскоре после этого реорганизованного), истратившего «за 5 лет 50 млн рублей народных денег и не выдавшего за это время ни одного лекарства».

** Утверждение Симонова о публикации закрытого письма ошибочно: в открытой печати никаких упоминаний о Судах чести не приводилось. Автор воспоминаний был ознакомлен с текстом письма в свое время на закрытом партийном собрании.

*** Ромашев Н. «Великая сила», 1947 г., Малый театр, Москва; Штейн А. «Закон чести», 1948 г., Московский театр драмы; Симонов К. «Чужая тень», 1949 г., МХАТ им. Горького; «Суд чести», сценарий А. Штейна, режиссер А. Роом, 1949 г.

**** Пьеса К. Симонова «Чужая тень» и фильм А. Роома «Суд чести» пользовались большой популярностью. В фильме, имевшем огромную, не сравнимую с театральной, аудиторию, образ положительного героя, разоблачавшего своих меркантильных коллег, был создан любимцем публики Б. Чирковым.

(3) Резкий политический крен власти и полная беззащитность советского человека перед ее произволом поставили профессоров Клюеву и Роскина в положение обвиняемых, что предопределило настороженное отношение к ним и их деятельности на долгие годы.

В отношении дальнейшей истории открытия и судьбы ученых в литературе сложились полярные точки зрения. Современники (медики Я. Л. Рапопорт, Н. Н. Блохин, а с их слов и популяризатор истории медицины Ю. Н. Грицман) считают, что ученые заблуждались и трипаносомный препарат — миф (см. [54–56]). Ученики (авторы биографических статей В. Я. Бродский и В. Д. Каллиникова) и сотрудники (Г. И. Кац, работавшая в Лаборатории биотерапии рака с 1947 г., М. И. Лейкина, Т. А. Оглоблина и Г. С. Зильберблат, бывшие с Клюевой и Роскиным с 1956 г.) убеждены в том, что препарат погубили ортодоксальность онкологов и организационные препятствия, чинимые медицинским генералитетом (см. [57]). Историк Н. Кременцов, вслед за нами принявшийся за изучение этого сюжета, содержание научной проблемы не рассматривает, ограничиваясь общественно-политическими аспектами темы (см. [58; 59]).

Анализ архивных материалов — стенограмм заседаний комиссий за 1947–51 гг., отчетов Лаборатории биотерапии рака, материалов Президиума Медицинской академии, Минздрава и Фармкомитета, а также специальной биологической литературы по протозоологии, иммунологии и молекулярной биологии вплоть до конца 1990-х гг. — позволяет заключить следующее.

Идея использовать для терапии злокачественных новообразований человека устойчивые взаимоотношения паразита (трипаносомы) и организма хозяина (человека), сложившиеся в процессе длительной коэволюции, не была оценена в полной мере современниками авторов идеи в силу ряда субъективных и объективных причин. Без углубленного изучения механизма взаимодействия на иммунологическом, биохимическом и молекулярном уровнях терапевтическая попытка была обречена на неудачу. На родине ученых исследования в конце 40-х гг. проводились в обстановке репрессий и постоянного контроля за ходом экспериментов, что не способствовало продуктивному творчеству. Авторами были допущены тактические ошибки, вполне объяснимые обстановкой, но тем не менее катастрофически сказавшиеся на самой возможности продолжения трудоемкого и дорогостоящего поиска. Уровень исследования физиологии трипаносомы — продуцента препарата, условий культивирования облигатного паразита на искусственных средах, оптимальных для накопления биомассы, с одной стороны, и компонентов, активных в отношении опухоли, с другой, был недостаточным для достижения стабильно воспроизводимого количественного выхода препарата, не говоря уже о его химическом изучении.

Противостояние достаточно амбициозных авторов и комиссий, трижды в течение неполных двух лет проверявших работу лаборатории, никак не располагало к сотрудничеству, поскольку членами комиссий были люди, которые принимали участие — большее или меньшее — в осуждении ученых. Казалось бы, разумное предложение последней из совместных (Минздрав, Медакадемия и контролирующие органы) комиссий — передать химический анализ и клинические испытания в другие учреждения, оставив в руках авторов культивирование продуцента (а это была неординарная задача, по сложности во много раз превосходившая задачу ведения штаммов бактерий, используемых при производстве вакцин, или грибов — наиболее распространенных продуцентов антибиотиков), было отвергнуто Ниной Георгиевной.

Н. Г. Клюева и Г. И. Роскин на отдыхе. Юрмала, 1957 г.

Вместо этого она обратилась еще раз «наверх» с просьбой пересмотреть решение комиссии [60, л. 38]. «Последней инстанцией» на этот раз был Совмин СССР в лице зампредседателя, куратора вопросов здравоохранения, К. Е. Ворошилова, запросившего прежде всего рецензию от директора Ветеринарного института [61, л. 60–64]. Справедливости ради следует отметить, что среди рецензий были и очень профессиональные, например А. А. Имшенецкого, П. А. Кувшинникова [61, л. 74–75, 81–82], А. Н. Белозерского. Последний, как биохимик, не мог принять самой схемы работы — параллельно идущих экспериментов по оптимизации условий культивирования продуцента и клинических испытаний постоянно меняющихся образцов препарата при чрезвычайно слабо поставленном биохимическом анализе [61, л. 56об.].

Андрею Николаевичу, человеку, далекому от политики, ознакомившемуся в 1950 г. только с текстом заключений комиссий 1947–1950 гг., не было известно, что заставляло Н. Г. Клюеву уклоняться от ответа на вопрос, «почему не передается препарат на биохимический анализ», допустим, в лабораторию Л. М. Шабада. Однажды наказанная за утечку информации (работы по раку по-прежнему окружала атмосфера строжайшей секретности), Н. Г. требовала для пересылки препарата в онкологическую клинику в Ленинград не меньше как фельдъегерскую связь. Материалы фонда СНК—СМ СССР по этому вопросу (только в 1992 г. переданные в открытый доступ ГАРФ) иллюстрируют еще одно обстоятельство: Н. Г. Клюева была не единственной из ученых, кто апеллировал «наверх». Почти каждый из медиков, привлеченных на этой стадии обсуждения Ворошиловым, помимо запрашиваемого отзыва шлет, в надежде на поддержку, свою «бумагу» с изложением своих научных проектов (и своих научных заслуг) [61, л. 22–35, 124–130],

что в условиях безальтернативности государственного финансирования науки совершенно понятно.

Решение новой, созванной Ворошиловым, комиссии не отменяет предыдущего. Предлагается реорганизовать Лабораторию биотерапии рака, здание которой наконец достроено и оборудовано, в Институт экспериментальной патологии и терапии рака, оставив Клюевой лабораторию в составе Института [61, л. 172]. Согласившись в июле 1951 г. на новое распределение обязанностей, Нина Георгиевна уже в сентябре предпринимает новую попытку сохранить автономию и посылает в СНК проект организации «Социалистического Города» (тысяч на 200 жителей, где-нибудь на Валдайской возвышенности), свободного от онкологических заболеваний. Проект содержит экономическое обоснование, но тоже отвергнут [61, л. 201–202]. Окончательное решение о закрытии лаборатории принято 22 сентября 1951 г.

На Западе метод получает ограниченное распространение (в Бразилии, Венесуэле), клинические результаты сообщаются на Международном противораковом конгрессе 1947 г. [62]. В США эксперименты Роскина воспроизведены, но в обосновании результата мнения автора оригинальной работы и коллеги из Университета Дж. Хопкинса расходятся. Т. Хаушке объясняет угнетение роста опухоли в организме, пораженном инфекцией, эффектом общего ослабления организма болезнью Чагаса [63]. Позднее ошибочность его заключения была убедительно показана Г. И. Кац, продемонстрировавшей в эксперименте на животных, предварительно иммунизированных против болезни Чагаса и невосприимчивых к инфекции, высокую канцеролитическую активность как живой, так и инактивированной культуры трипаносомы [64]. Высказанная Клюевой и Роскиным в 1946 г. мысль о необходимости сочетания в противораковой терапии токсического для опухоли препарата с активированием иммунного ответа организма-опухоленосителя получила свое подтверждение только в середине 60-х гг.

Наступившие в период политической «оттепели» изменения коснулись и осужденных «судом чести» ученых.

30 мая 1956 г. с работы по препарату был снят гриф секретности*. Были вызваны для освидетельствования больные, лечившиеся в конце 40-х гг. тогда еще несовершенным препаратом (КР), принято решение возобновить исследования и опубликовать рукопись, подготовленную авторами в 1951 г., заменив крайне неудачное название «Обратное развитие опухоли под действием препаратов микробного происхождения». Название книги, написанной в условиях жесткой борьбы за существование самой проблемы биотерапии, отражало стремление авторов объяснить процессы, происходившие в опухоли под действием препарата, обращением развития малигнизированных клеток, их «нормализацией». Кроме того, поскольку проверявшие Лабораторию биотерапии рака комиссии рекомендовали расширить проблему путем рассмотрения других возможных источников противоопухолевых агентов, авторы названием монографии подчеркивали, что в исследовании этому уделено внимание. В 1957 г. рукопись была опубликована в СССР, а в 1963 г. — за рубежом [66].

Решению вопроса о легализации исследований, уже ведущихся к этому времени «партизанскими» методами в Государственном контрольном институте им. Л. А. Тарасевича (ГКИ), где работала Н. Г. Клюева, способствовало посредни-

---

* Решениям о реабилитации ученых и самой проблемы биотерапии рака предшествовало обращение в КПК при ЦК КПСС и СМ СССР сначала сотрудников Лаборатории биотерапии рака В. Святухина, Г. Юмашева и Н. Куна, затем самих авторов препарата. Подробнее см. [65].

Будни лаборатории противоопухолевых препаратов ГКИ им. Л. А. Тарасевича. 1961 г. Фотографии из личного архива Е. С. Левиной

В. Г. Гершанович, Л. Савельева, Г. С. Зильберблат

А. С. Скорикова (слева)

Г. И. Кац

чество одного из влиятельных чиновников Совмина П., в семье которого тяжелая больная получила облегчение с помощью инъекций круцина*. Однако тень недоверия продолжала сопровождать идею биотерапии, и работа продвигалась с трудом.

Тем не менее в эти годы была решена задача, от которой зависели все дальнейшие исследования, — проблема стабильного культивирования продуцента в масштабах, достаточных для ограниченного производства, и организовано само производство в Москве на Химико-фармацевтическом заводе им. Карпова. Авторы, памятуя о пережитом унижении, старались дистанцироваться от Медицинской академии и разрешение на клинические испытания круцина, рассматриваемого как экспериментальный и симптоматический препарат**, получили также минуя общепринятую процедуру, оформив его специальным разрешением Комиссии по антибиотикам как временное. Это обстоятельство в конце 80-х гг. помешало ученикам профессора Роскина в МГУ добиваться возобновления работ по круцину, так как временное разрешение восстановлению не подлежало.

Препарат просуществовал до конца 1960-х гг., пережив неоднократные проверки (отчеты клиницистов сохранились в соответствующем деле Фармкомитета), и был вытеснен вошедшими в практику цитостатиками. Совпадение по времени начала клинического применения круцина, требовавшего, как показали данные российских и французских онкологов, длительного (не менее двух лет) периода лечения для получения стойкого результата, и гораздо более эффективных в подавлении злокачественного роста в короткие сроки синтетических цитостатиков, оказалось критическим для круциновой терапии, несмотря на обнадеживающие результаты (длительные сроки ремиссии у адаптировавшихся к препарату больных,

* Г. С. Зильберблат, частное сообщение. 1995 г.

** Препарат общего действия, смягчающий симптомы болезни.

улучшение общего состояния и полное обезболивание во всех случаях, включая четвертую стадию заболевания) [67].

Успех тонкого органического синтеза давал надежду на создание практически любых соединений заданной структуры, что значительно снизило интерес фармакопеи к биогенным источникам. Отрезвление наступило много позже, когда накопился отрицательный опыт применения цитотоксических противоопухолевых препаратов, связанный с их побочными действиями, о которых сказано выше. Анализируя причины незавершенности биомедицинской программы Клюевой—Роскина, сочетавшей общебиологическое значение с практическим, следует, помимо социальных обстоятельств, учитывать и психологический фактор, а именно: отсутствие взаимопонимания вовлеченных в исследование представителей различных специальностей как на уровне медико-биологического сотрудничества, так и внутри сообщества биологов классических и новых направлений, занимавшихся онкологической проблемой.

В рассматриваемом случае проблема адаптации результатов, полученных на клеточных моделях и экспериментальных животных, к условиям клиники стояла чрезвычайно остро. Недоверие медиков прямо высказывалось членами комиссий неврачам Клюевой и Роскину. Клиницистов раздражало увлечение Роскина «рутинными» карио- и цитометрическими исследованиями, в то время как, по их мнению, главное внимание должно быть сосредоточено на состоянии организма больного. Биохимик Белозерский не мог оценить титанических усилий протозоологов, занятых решением проблемы стандартизации культуры продуцента, как не мог понять лабильности этой системы в целом, острой зависимости интенсивности синтеза вещества, которое далекие от биохимии зоологи осторожно называли «противоопухолевым началом», от множества факторов, не всегда контролируемых. Нестабильность системы и была той причиной, по которой рациональная американская наука отказалась от разработки лекарства: сформулируйте четкие условия для стабильного получения сырья, а раз это невозможно, выбор будет сделан в пользу химического синтеза, условия которого можно строго контролировать.

Не устраивала медиков и терапия, построенная на явлении, которое авторы называли «нормализацией» обмена веществ в трансформированных клетках («превращением» злокачественной опухоли в здоровую ткань). Такое положение не исключало обратимости процесса, а рак, как смертельного врага, нужно было уничтожить любой ценой — резекцией органа, жестким облучением и т. п. Раздражала специалистов и настойчивость, с которой авторы сохраняли наименование «антибиотика» за препаратом, не отвечавшим, по мнению современников, классическому определению, введенному Ваксманом*, хотя по существу действия активный компонент препарата (продукт жизнедеятельности паразитического простейшего, токсичный для определенной ткани организма-хозяина) близок к антибиотическому.

Не способствовала успеху дела и непримиримая позиция, занимаемая Н. Г. Клюевой. По ее инициативе в 1963 г. при оформлении авторского свидетельства на способ получения препарата [68], вопреки решению 1956 г. о снятии с темы грифа секретности, ограничения в доступе к информации были сохранены (гриф «для служебного пользования»). Свидетельство не было опубликовано в «Бюллетене Государственного комитета по изобретениям и открытиям» и не могло привлечь внимания фармацевтических фирм, обладавших значительно большими возмож-

---

* Согласно определению Ваксмана, антибиотик — это вещество, производимое одним микробом для борьбы с другим как проявление антагонизма в мире микробов.

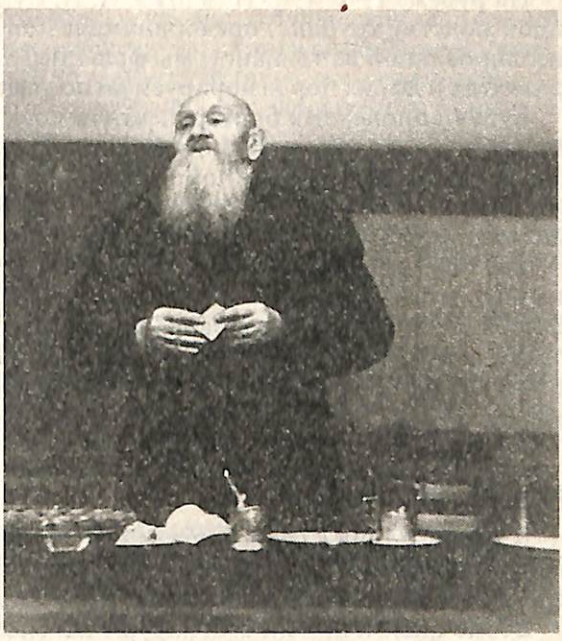
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М. В. ЛОМОНОСОВА
Московский Совет народного хозяйства

Кафедра цитологии и гистологии
ЛАБОРАТОРИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЦИТОЛОГИИ
И ЦИТОХИМИИ РАКОВОЙ КЛЕТКИ

СИМПОЗИУМ
по проблеме
КРУЦИН в ТЕРАПИИ РАКА
25 — 26 июля 1962

ПРИГЛАСИТЕЛЬНЫЙ
БИЛЕТ

г. Москва



Симпозиум в МГУ 1962 г.
Выступает профессор В. Святухин

ностями для создания лекарственной формы, которая отвечала бы современным требованиям. Сотрудники Н. Г. Клюевой в ГКИ пытались вывести работу на уровень химизма процесса, но не получали поддержки руководителя-монополиста. В 1960 г. В. Н. Гершановичу удалось выделить из *T.cruzi* липопротеид, действие которого частично воспроизводило эффект влияния круцина на опухолевые клетки в культуре (морфологические изменения митохондрий, ингибирование одного из ферментов дыхательной цепи) [69]. Ему пришлось уйти из лаборатории (и, следовательно, потерять доступ к штамму продуцента), его работа не попала в сборник трудов памяти Г. И. Роскина, опубликованный в 1968 г. под редакцией Н. Г. Клюевой (см. [67]). Вероятно, автор препарата опасалась, что появление новых данных помешает трудно продвигавшимся испытаниям уже принятого в клинику экстракта.

Французская группа, базировавшаяся в клинике профессора Ш. Мерье в Лионе, разделяла взгляды авторов препарата на возможности его клинического применения. Мерье, отстаивая на основании своего терапевтического опыта необходимость длительного (и достаточно дорогого) лечения, потерпел поражение: производство его препарата «трипаноза» было прекращено вслед за круцином. В данном случае решения на правительственном уровне не понадобилось, так как фирма была частной [70, с. 120]. В Москве же в 1971 г. было не только ликвидировано производство, но и прекратили существование университетская лаборатория цитологии раковой клетки и исследовательская группа по круцину в Институте антибиотиков Минздрава СССР*.

* Лаборатория Н. Г. Клюевой в 1963 г. была переведена из ГКИ во ВНИИА МЗ СССР.

На рубеже 1970–1980 гг. в МГУ Н. Н. Сухарева (бывшая начальником цеха по производству круцина) предпринимала попытку связать активность препарата с изолированной из трипаносомы фракцией липидов [71], не получившую, однако, развития и до сих пор игнорируемую последователями профессора Роскина.

Будучи пионерами биотерапевтического подхода, авторы круцина не смогли продвинуться дальше стадии клинической апробации достаточно сырого варианта лекарственной формы с помощью методологии, существовавшей в 1950–1960 гг., и при отсутствии конструктивного сотрудничества со специалистами в области аналитической биоорганической химии.

Так проблема выяснения природы феномена антагонизма опухоли и инфекции и оригинальный вариант преодоления неотвратимости мучительной гибели онкологических больных «выпали» из науки в силу рассмотренных выше обстоятельств, причем стремление авторов препарата к монополизму в исследовании в определенной мере способствовало проявлению этих обстоятельств негативного характера.

Комментарий биолога 1999 г.

В соответствии с современными представлениями, в основе злокачественного перерождения клетки лежит процесс изменения характерного для данной ткани состояния экспрессии генов, ответственных за дифференцировку.

Возможными причинами нарушения специфичности считают как локальные перестройки генома — совокупности генов данного организма — под действием мутагенных факторов (жесткое излучение, химические агенты, свободно-радикальные процессы), так и вмешательство различных эндогенных и экзогенных факторов (продукты метаболизма, другие биологически активные соединения, в том числе и применяемые в качестве лекарственных) на уровне регуляции протекающих в клетках процессов вплоть до контроля экспрессии генов. Следствием одних событий может быть, например, проявление онкогенов, определяющих трансформацию развития клетки от нормального к злокачественному, встроенных в геном и находящихся до воздействия факторов в неактивном (репрессированном) состоянии, следствием других — утрата контактов с окружающими клетками ткани, изменение мембранного потенциала и ряд эффектов, воспринимаемых клеткой как импульс к злокачественному росту.

Реакция организма на возникновение очагов злокачественного роста зависит от состояния иммунной системы. В свете этих данных отрицательная корреляция процессов злокачественного роста и инфекции находит свое объяснение. Достаточно давно описаны случаи уменьшения размеров опухоли при возникновении у раковых больных инфекционных заболеваний (малярии, рожистых и других, возбуждаемых стрептококками, а также сальмонеллами), но эффекты не были стойкими. Пример, на который обратили внимание в 1930-е гг. Роскин и Кудер* — антагонизм опухоли и южноамериканской трипаносомы — мог быть замечен потому, что штат Сан-Паулу в Бразилии, где были зарегистрированы поразительно низкая заболеваемость раком (2 случая на 10000) и достаточно высокий процент

---

* Фармацевтическая фирма «Институт Мерье», с которой сотрудничал паразитолог Кудер, работая над противотрипаносомным препаратом, имела отделение в Бразилии, где распространена болезнь Чагаса. Этим обстоятельством объясняется интерес Кудера и Мерье к работам Роскина по противоопухолевой активности трипаносомы и попыткам приготовить лекарство от рака на основе клеточного лизата этого простейшего.

хроников по болезни Чагаса (20%), относится к промышленным районам, в которых медицинская статистика была на хорошем уровне. В случае трипаносомной инфекции паразит, проходя в организме человека три из пяти стадий цикла своего развития, реализует всю гамму потенций во взаимодействии с тканями хозяина: от угнетения клеточных функций до их стимулирования — в зависимости от потребности паразита. Проявляется тканевая специфичность (предпочтение) трипаносомы, в том числе и к опухоли, токсическое действие и способность стимулировать прорастание соединительной ткани в местах лизиса опухолевых очагов. Все перечисленные эффекты наблюдались в экспериментах на животных и в клинике, использовавшей различные варианты трипаносомных препаратов, еще в 1950–1960-х гг., но не находили разумного объяснения.

Со времени открытия этого феномена Роскиным иммунология болезни Чагаса была изучена подробнейшим образом [72]. Активно идет исследование структуры генома трипаносомы круци [73]. Наложение этих данных на результаты онкологических исследований, проведенных на клеточном и молекулярном уровнях, приводит к выводам, казалось бы, неожиданным, но вполне согласующимся с давними предположениями, которые не могли быть доказаны на уровне науки тридцатилетней давности.

Установлено, что при возникновении очагов злокачественного роста любого происхождения популяция опухолевых клеток неоднородна. Часть клеток гибнет, подчиняясь закономерности, обозначаемой как апоптоз* [74], часть — под действием цитотоксических продуктов иммунокомпетентных клеток** либо атаки макрофагов-киллеров***. В условиях полноценного иммунитета выживают клетки, дефектные по генам апоптоза, и клетки, поверхностные рецепторы которых «невидимы» для компонентов иммунного контроля всех уровней.

Хотя вопрос о существовании специфических, присущих только опухоли, антигенов все еще остается дискуссионным, признано, что опухолевые клетки несут на своей поверхности маркеры «внутреннего врага». Полагают, что появления на клеточной поверхности не соответствующих данной ткани антигенов и даже изменения в мозаике расположения антигенов гистосовместимости на клеточной поверхности достаточно для распознавания клеток как «неблагополучных» [75]. Проявление (или, наоборот, маскирование) поверхностных рецепторов может стимулироваться факторами, среди которых идентифицированы, вероятно, не все возможные, но определенно присутствуют некоторые пептиды, низкомолекулярные метаболиты [76]. С другой стороны, не имеющие отношения к опухоли агенты (и инфекционные в том числе), возбуждая иммунитет, стимулируют деление лимфоцитов (циркулирующих в крови иммунокомпетентных клеток) всех классов, в том числе и ответственных за синтез цитокинов — сигнальных белков, реагирующих на упомянутые выше маркеры и участвующих, таким образом, в регуляции экспрессии ядерных ге-

---

* Апоптоз (от греч. *листопад*) — активный процесс реализации программированной гибели клеток. Может быть вызван действием сигналов, поступающих извне и непосредственно не являющихся токсическими или деструктивными. Связь злокачественного роста с процессом апоптоза выглядит следующим образом: показано, что аналогом гена, подавляющего апоптоз, является один из протоонкогенов; среди индукторов апоптоза идентифицированы некоторые цитокины, в т. ч. фактор некроза опухоли.

**Клетки иммунной системы организма, способные взаимодействовать с антигеном.

*** Крупные клетки соединительнотканного происхождения, способные к активному захвату и перевариванию бактерий, остатков погибших клеток и других токсичных для организма частиц.

нов и элиминировании трансформированных клеток [77]. В этой первичной реакции иммунитета активируются и макрофаги — естественные киллеры опухолевых клеток. Если реакция иммунитета ослаблена, — это катастрофа для организма даже при наличии лекарств — цитостатиков, так как, во-первых, всегда есть клетки, к данному цитостатику резистентные, и во-вторых, организму необходима зависимая от иммунной системы релаксация после действия клеточных ядов, применяемых в качестве лекарственных средств при злокачественных заболеваниях.

Что происходит при инфекции *T. cruzi*?

1. Трипаносома, попадая в организм человека или животного, «уходит» от иммунного контроля, маскируя свои поверхностные антигены (белки-рецепторы) сиаловыми радикалами, универсальными лигандами (сигнальными молекулами) животных клеток. Паразитические простейшие лишены способости к синтезу сиаловых кислот* и черпают их из организма-хозяина. Сиалирование осуществляется с помощью ферментов транс-сиалидаз, встроенных в плазматическую мембрану паразита таким образом, что каталитический домен белка оказывается обращенным во внешнюю среду [78].

2. Существенны также два обстоятельства: зависимость следующей стадии жизненного цикла *T. cruzi* — инвазии паразита в ткани — как от степени сиалирования поверхностных белков самой трипаносомы, так и от модификации белков поверхности клеток-мишеней [78]; белки поверхностной мембраны опухолевых клеток гиперсиалированы [79]. «Пересиалирование» антигенов осуществляется при контакте попавшего в организм и перемещающегося с током крови паразита с клетками тканей хозяина, при наличии опухоли — с клетками опухоли в первую очередь.

3. Наблюдения за развитием трипаносомы в условиях эксперимента выявили этап, сопровождающийся закислением среды культивирования, что указывает на важность фактора *pH* для перехода трипаносомы из одной формы в другую в соответствии с циклом развития [80]. Известно, что для злокачественных клеток характерен тип дыхания с переключением на использование в качестве основного источника энергии реакций гликолиза [81, с. 116], что приводит к закислению внутриклеточной среды.

Сопоставление этих данных позволяет высказать гипотезу о механизме описанного Г. И. Роскиным и сотрудниками туморотропизма, не имевшего объяснения на клеточном уровне. Сродство трипаносомы к опухоли может быть основано (помимо антигенного фактора — наличия у паразита и хозяина общих антигенов) на фермент-субстратном взаимодействии (субстрат — сиаловые остатки на поверхности злокачественной клетки и фермент — на поверхности клетки трипаносомы) и хемотаксисе вследствие предпочтения паразитом кислой внутриклеточной среды опухолевых клеток в сравнении с нормальными. Последнее предположение подкрепляется тем обстоятельством, что штаммы трипаносомы с ярко выраженным миотропизмом (а мышечные ткани также отличаются сравнительно более кислой внутриклеточной средой из-за накопления в активно работающей мышце молочной кислоты) обладают и наибольшей противоопухолевой активностью (см. [15; 82]).

Таким образом, противоопухолевый эффект на первом этапе инфекции достигается демаскированием опухоли, что делает ее доступной макрофагам. На втором этапе, когда трипаносома переходит во внутриклеточную стадию жизненного цикла, в конце которого зараженная клетка разрушается и трипаносома вновь выходит в кровяное русло, противоопухолевый эффект обеспечивается постепенным лизисом опухоли. Имеет место и неспецифическая активация противоопухолево-

* Одноосновные полиоксиаминокислоты, присутствуют во всех тканях животных.

го иммунитета, о которой сказано выше. Кроме того, экспериментально показано активирование секреции специфического цитокина — фактора некроза опухоли при инфекции *T.cruzi*, что неудивительно, так как белок, получивший это наименование, полифункционален и принимает участие в процессе воспаления, сопровождающего инфекцию. «Чудесные» противоопухолевые свойства трипаносомы оказались объяснимы в терминах современной клеточной биологии.

Препарат круцин — экстракт из клеток трипаносомы, приготовленный по методике Клюевой—Роскина, содержит продукты гидролиза клеточных компонентов эндогенными ферментами (протеазами, фосфатазами, фосфолипазами и прочими специфическими гидролазами). Предусмотрено простейшее фракционирование — отделение гидрофобных компонентов, растворимых в бутиловом спирте, от водорастворимых. Среди фрагментов биополимеров присутствуют пептиды, осколки компонентов клеточных мембран — липо- и полисахаридов, как известно, обладающих иммуномодулирующей активностью. Установлено, что фрагменты мембранных белков некоторых микроорганизмов (мурамил-дипептиды) в модельных системах *in vitro* активируют экспрессию генов, ответственных за синтез поверхностных антигенов, являющихся в случае опухолевых клеток маркерами злокачественности [83]. Противоопухолевое действие подобных пептидов опосредовано через иммунную систему организма и связано, как отмечалось, с активацией макрофагов, которые и реагируют на появившиеся «неправильные» рецепторы. Не исключено, что иммуномодуляторный эффект круцина, отмеченный и экспериментаторами, и клиницистами, имеет ту же природу*.

Среди олигонуклеотидов — продуктов гидролиза нуклеиновых кислот трипаносомы — присутствуют и фрагменты, обозначаемые как «антисмысловые», потенциально обладающие свойствами ингибиторов ферментов нуклеинового обмена. Использование их в качестве лекарственных средств рассматривается современной онкотерапией [84].

В целом круцин, все компоненты которого не идентифицированы, представляет собой своеобразный «коктейль» веществ, синергидное действие которых обусловливает противоопухолевое действие. Находит возможное объяснение и обезболивающий эффект, наблюдавшийся в клинике круцина в 60-е гг. В настоящее время показано, что опиоидным действием обладают многие пептиды самого различного происхождения, в том числе и пептиды гемоглобина, являющиеся, как теперь установлено, факторами роста трипаносомы, необходимыми компонентами среды культивирования [85]. Учитывая, что в состав среды, которую использовали в производстве круцина (см. [80]), входили либо эритроцитарная масса, либо продукты переработки гемоглобина, можно полагать, пептиды гемоглобина в препарате были.

Результаты новых исследований, проведенных группой химиков-органиков и специалистов по клеточной биологии (ИБХ РАН) в сотрудничестве с учениками профессора Г. И. Роскина (биофак МГУ) при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (1996–1998 гг.**), свидетельствуют о том, что экстракт, аналогичный оригинальному круцину, содержит комплекс веществ, проявляющих специфический цитостатический и цитолитический эффекты в культурах опухолевых клеток *in vitro*, связанный, вероятно, в первую очередь с присутствующими в экстракте универсальными компонентами сигнальной системы клеток,

---

* Отмеченное еще И. И. Мечниковым значение бактериальной флоры кишечника для поддержания реакций иммунитета в настоящее время связывают со способностью микроорганизмов-симбионтов продуцировать и поддерживать в организме пул упомянутых пептидов.

** Проект РФФИ № 96-03-33441 (биоорганическая химия).

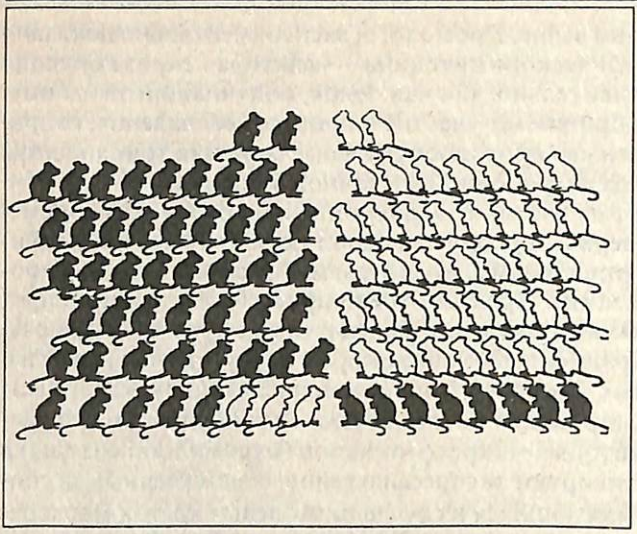
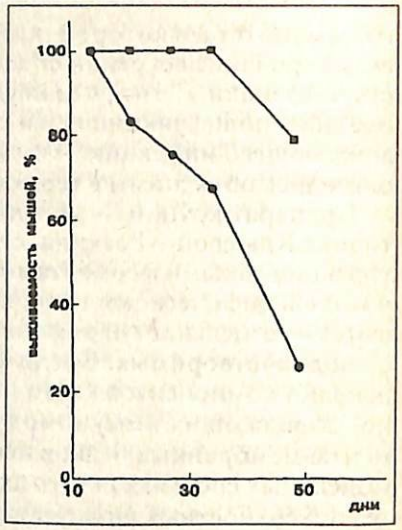


Иллюстрация терапевтического действия препарата «КР» в 1946 г. Саркома Крокера. Контрольные (слева) и леченые (справа) животные. Черное — наличие новообразований, белое — отсутствие следов опухоли. Источник: Клюева Н. Г., Роскин Г. И. Биотерапия злокачественных опухолей. М., 1946. С. 111. Рис. 44.



Влияние трипаносомного препарата на выживаемость мышей после перевивания опухоли молочной железы. Верхняя кривая — опыт, нижняя — контроль [87]

происходящими из мембран. Это позволяет предполагать возможный механизм канцеролитического действия препарата.

Различие в реакции на препарат нормальных и опухолевых клеток, воспроизводимо продемонстрированное в эксперименте [86–88], зависит, на наш взгляд, скорее от характерных свойств раковой клетки, чем от присутствия в экстракте некоего трипаносомного токсина. Дисбаланс регуляторных систем клетки, приобретшей свойства злокачественности, вне зависимости от исходной причины дезорганизации, с неизбежностью приводит к уязвимости механизмов жизнеобеспечения такой клетки для всякого внешнего воздействия. Это имел в виду Г. И. Роскин, характеризуя раковую клетку как агрессивную и ранимую одновременно.

Нынешние специалисты в области клеточной биологии утверждают, что первым этапом процесса передачи приходящего из внешней среды в клетку сигнала является абсорбция сигнальной молекулы (лиганда), будь то пептид, олигосахарид или вещество иной химической природы, поверхностным рецептором, что приводит к изменению конформации последнего. Рецептор представляет собой встроенный в липидную мембрану белок, внеклеточный фрагмент которого воспринимает внешние воздействия, а внутримембранная и внутриклеточная части, меняя пространственную организацию реакционных химических групп, взаимодействуют со структурами клетки и передают сигнал в виде конформационных сдвигов далее. В целом процесс передачи сигнала основан на стереохимическом соответствии компонентов, когда «узнавание» взаимодействующих молекул построено на принципе «ключ-замок» и для отдельных случаев детально расписано. Вследствие вырожденности стереохимического кода первичного (внешнего) узнавания, каждый из рецепторов способен связываться с более чем одним лигандом попеременно, запуская в каждом случае разные сигнальные цепи последующих реакций внутри клетки и осуществляя таким образом их регуляцию.

Исследуемый экстракт представляет собой, по существу, смесь лигандов животной клетки. Причиной злокачественности опухолевой клетки, как уже сказано, считают нарушение тканеспецифичной дифференцировки. Одно из его проявлений — появление на клеточной поверхности рецепторов, не свойственных ткани, из которой происходит опухоль. Беспорядочность внешних акцепторов приводит к тому, что связывающиеся с ними лиганды «запускают» множество несогласованных сигналов. Клетка гибнет, если исчерпан запас прочности, который, в свою очередь, зависит от нормального функционирования защитных механизмов, предусмотренных природой. Говорить о нормальном функционировании защитных механизмов «больной» раковой клетки вряд ли правомерно. Взаимодействие всей массы лигандов с рецепторами опухолевой клетки можно образно представить как беспорядочный нажим одновременно на множество клавиш рояля или другого клавишного инструмента — мелодии, запрограммированной нотной записью, не будет, музыкальное произведение, превратившись в какофонию звуков, умрет... Опухолевые клетки гибнут после 30 мин инкубации в среде с круцином, в то время как нормальные, благодаря системе внутреннего контроля, продолжают жить.

Приготовленный нами экстракт идентичен оригинальному препарату по ряду биологических тестов. Дополнительное фракционирование экстракта неизбежно ведет к потерям, последствия которых трудно предвидеть, поскольку из имеющихся к настоящему времени экспериментальных данных следует, что «поливалентность» круцина — необходимое условие обеспечения той суммы биологических свойств, на которых и базируется его противоопухолевое действие. Задача, таким образом, может быть сведена к двум вариантам: определив структуру компонентов, либо осуществить их синтез, либо моделировать композицию, используя соединения, изолированные из трипаносомы или альтернативных источников. Оба варианта решения требуют усилий хорошо оснащенного коллектива специалистов.

Проблемы междисциплинарного сотрудничества (химиков-органиков с одной стороны и протозоологов и гистологов — с другой), с которыми приходится сталкиваться и в новом подходе к изучению структуры компонентов, ответственных за канцеролитическую активность трипаносомных препаратов, сегодня стоят так же остро, как и 40 лет назад. Биологи старой школы склонны вносить нечто мистическое в представление о противоопухолевом «начале», химики же, напротив, предпочитают иметь дело с конкретным соединением, структуру которого можно установить и воспроизвести химическим или, на худой конец, биоинженерным способом. Изложенный выше механизм канцеролитического действия экстракта на клеточном уровне не предполагает наличия специфического трипаносомного эндотоксина вовсе.

Приходится констатировать, что исследование проблемы, по существу, вернулось на исходные для 1960-х гг. позиции, и надеяться, избегнув ошибки предшественников, решить задачу с многими неизвестными.

Вопрос стратегии имеет, на наш взгляд, два решения:

— возвращение трипаносомного препарата на доисследование (структурное и клиническое) в прежнем его виде;

— реализация совершенно нового подхода к проблеме, основанного на анализе индивидуальных мембранных белков трипаносомы, поскольку нами получены указания на мембранную локализацию противоопухолевого комплекса (см. [88]).

Ничего принципиально невозможного в осуществлении обоих подходов нет. Методы изучения мембранных белков разработаны и, как бы ни была сложна каждая конкретная задача, решение ее определяется достаточным финансированием и организацией.

Трудность заключается в другом. Поскольку *T.cruzi* относится к группе возбудителей особо опасных инфекций, право на работу с которыми имеет ограниченное число научных учреждений, а ни владельцы штамма (университетские протозоологи), ни химики, взявшиеся за структурные исследования, не располагают возможностями для наработки биомассы продуцента в необходимых количествах, штамм должен быть передан «в третьи руки». Авторы опасаются отдать культуру продуцента специалистам, готовым разработать технологию масштабного культивирования, на сегодняшний день весьма несовершенную*, раньше, чем будет обеспечена патентная защита. К сожалению, до этого еще далеко. Исследования ведутся усилиями нескольких человек на минимальные средства и с минимальным выходом: за 10 лет (1988–1998), несмотря на двукратную поддержку работы РФФИ, опубликованы только серия сообщений в «Вестнике Московского университета» [89] и упоминавшаяся выше попытка «первичного фракционирования противоопухолевого комплекса» трипаносомы [87; 88], выполненные, как это ни трудно признать, на невысоком экспериментальном уровне.

История повторяется в деталях: «не решены юридические вопросы», говорила в 1950 г. Н. Г. Клюева своим оппонентам, не понимавшим, почему не выполняется рекомендация передать препарат «КР» на экспертизу в профильный институт... Время уже упущено. В 1960-е гг. круцин опережали цитостатики, в 1990-е — цитокины. Преодолеть недостаток биологического материала и финансирования можно только путем паритетного и конструктивного сотрудничества.

Наиболее впечатляющие успехи современной биологической медицины достигнуты в результате международного сотрудничества ученых. В частности, в течение нескольких лет реализуется исследование генома трипаносомы (см. [73]). Финансирование проекта складывается из средств Всемирной организации здравоохранения и вклада отдельных исследовательских учреждений из Бразилии, Дании, Норвегии, Франции. Полагают, именно от этого комплексного исследования можно ожидать результата, существенного для создания средств борьбы с трипаносомиазом. Расшифровка генома наверняка прольет свет и на противоопухолевые свойства клеточных компонентов, с которыми имели дело авторы круцина и трипанозы. Если исследовательская группа в МГУ сумеет сберечь свой «секрет» до этого времени, боюсь, коллегам предстоит пережить сильное разочарование: их разработки просто не понадобятся.

Литература

1. *Коновалова Н. П.* Парадоксы химиотерапии // Вопросы онкологии. 1992. Т. 83.
2. Современные методы диагностики и лечения онкологических заболеваний // Журнал Российского химического общества им. Д. И. Менделеева (ЖРХО). 1998. XVII. № 5.
3. *Дранов А. А., Дудниченко А. С., Лизин И. А. и др.* Эффективность липосомных форм цитостатиков // Бюл. экспер. биол. мед. 1996. Т. 124. № 1. С. 85–88.
4. *Зильбер Л. А.* Вирусная теория происхождения рака. М., 1946.
5. *Зильбер Л. А.* Вирусо-генетическая теория происхождения рака. М., 1966.
6. *Зильбер Л. А., Горелик И. С., Киселев Ф. Л.* Эволюция вирусо-генетической теории возникновения опухолей. М., 1975.
7. *Альтштейн А. Д.* Вирусные онкогены: научный обзор. М., 1982.

---

* Имеется в виду предложение конкретных специалистов Вирусологического центра Института микробиологии МО РФ, имеющих опыт работы с трипаносомой и располагающих необходимыми техническими возможностями вплоть до организации опытного производства.

8. *Блохин Н. Н., Переводчикова Н. И.* Химиотерапия опухолевых заболеваний. М., 1984.
9. *Козлов А. М., Корчагина Е. Ю. и др.* Усиление противоопухолевой активности сарколизина путем превращения его в липидное производное и включение в мембрану липосом, содержащих углеводный вектор // Бюлл. экспер. биол. и мед. 1997. № 4. С. 85–88.
10. *Lejenne F., Lenard D., Eggermont A. M. M., Geran J.* The extracorporal circulation of TNF for treatment in peripheral sarcomas and melanomas // Tumour necrosis factor: molecular and celular biology and clinical relevans. Basel, 1993.
11. *Радзиховская Р. М.* Некоторые закономерности противоопухолевого иммунитета. М., 1971.
12. Proc. of the conference on immune modulation and control of neoplasia by ajuvant therapy. Washington: US Dep. in health, education and welfare. Public health service. Nat. Inst. of Health, 1978, № 12. P. 1611–1678.
13. *Васильев Ю. М.* Общие механизмы канцерогенеза // Биология злокачественного роста. М., 1965. С. 3–18.
14. *Меклер Л. Б.* Общая теория онкогенеза // Актуальные вопросы онкологии. М., 1970. С. 121–145.
15. *Каллиникова В. Д., Кац Г. И.* Жизненный цикл Trypanosoma cruzi и антибластомная активность на его разных этапах // Противораковый антибиотик круцин / Под. ред. Л. Б. Левинсона и Н. Г. Клюевой. М., 1968. С. 9–19.
16. Архив Российской академии медицинских наук (АРАМН). Ф. 13. (фонд Н. Г. Клюевой, не обработан). Коллекция Г. И. Роскина. Два письма Н. К. Кольцова, датированы октябрем 1927 г. Автографы.
17. *Кольцов Н. К.* Как изучаются жизненные явления. Очерк десятилетней работы ИЭБ в Москве. М., 1928. С. 25–26.
18. *Роскин Г. И., Экземплярская Е. В.* Протозойная инфекция и экспериментальный рак // Журн. микробиологии, эпидемиологии и экспер. иммунобиологии. 1932. Т. 9. № 3. С. 339–341.
19. АРАМН. Ф. 13. Личное дело Н. Г. Клюевой. Справка о научной деятельности, представленная Советом профессоров Московского медицинского института Наркомздрава РСФСР и Ученым советом ЦИЭМ для избрания Н. Г. Клюевой членом-корреспондентом АМН СССР.
20. *Клюева Н. Г.* Биотерапия злокачественных опухолей // Вестник АМН СССР. 1946. № 2–3. С. 44–53.
21. Российский государственный архив социально-политической истории (РГАСПИ, б. РЦХИДНИ). Ф. 17. Оп. 121. Д. 619. Л. 37–72.
22. РГАСПИ. Ф. 17. Оп. 117. Д. 598.
23. АРАМН. Ф. 13. Личное дело Н. Г. Клюевой.
24. Российский государственный архив новейшей истории (РГАНИ). Ф. 17. Оп. 121. Д. 620. Л. 72–73; Оп. 121. Д. 621. Л. 11–12.
25. *Snitj W. B.* My Three Years in Moscow. Philadelphia and New-York, 1950. P. 290–293.
26. РГАНИ. Ф. 17. Оп. 121. Д. 619.
27. РГАСПИ. Ф. 17. Оп. 121. Д. 620.
28. РГАСПИ. Ф. 77. Оп. 3. Д. 147.
29. РГАСПИ. Ф. 17. Оп. 121. Д. 620. Л. 95–97.
30. Архив РАМН. Ф. 1. Оп. 8/2. Д. 120.
31. РГАСПИ. Ф. 17. Оп. 163. Д. 1497. Л. 107–108.
32. *Есаков В. Д., Левина Е. С.* «Дело КР». (Из истории гонений на советскую интеллигенцию) // Кентавр. 1994. № 2. С. 65–69.
33. Известия ЦК КПСС. 1990. № 11.
34. *Есаков В. Д., Левина Е. С.* «Дело КР». (Из истории гонений на советскую интеллигенцию) // Кентавр. 1994. № 3. С. 96–114.
35. Государственный архив Российской Федерации (ГАРФ). Ф. 8009. Оп. 1. Д. 624.
36. *Тихонова М. А.* В. Д. Тимаков (1905–1977). М., 1990.

37. ГАРФ. Ф. 5446. Оп. 59. Д. 7144.
38. *Штейн А.* «И не только о нем...» // Театр. 1988. № 3.
39. АРАМН. Ф.1. Оп. 8/2. Д. 144.
40. ГАРФ. Ф. 9120. Оп. 2. Д. 184.
41. Архив РАН. Ф. 1703. Оп. 1. Д. 622.
42. РГАСПИ. Ф. 17. Оп. 121. Д. 619.
43. АРАМН. Ф. 1. Оп. 8/2л. Д. 120.
44. РГАСПИ. Ф. 17. Оп. 121. Д. 621.
45. *Есаков В. Д., Левина Е. С.* «Дело "КР"»: Суды чести в идеологии и практике послевоенного сталинизма. М., 2000 (в печати).
46. *Есаков В. Д.* Почему П. Л. Капица стал невыездным. // Вестник РАН. 1997. Т. 67. № 6.
47. АРАМН. Ф. 13. Материалы визита французских онкологов Ш. Мерье (*Ch. Merieux*) и Р. Кудера (*R. Coudert*) в мае 1962 г.
48. РГАНИ. Ф. 5. Перечень. Д. Данные на американского предпринимателя Т. Витте и запись беседы с ним.
49. Российский государственный архив экономики (РГАЭ). Ф. 7486. Оп. 1. Д. 872.
50. РГАЭ. Ф. 8390. Оп. 1. Д. 1096.
51. *Симонов К. М.* Глазами человека моего поколения // Знамя. 1989. № 1.
52. История советского драматического театра. Т. 5. М., 1969.
53. Культурная жизнь в СССР. Хроника. 1941–1950. М., 1977.
54. *Рапопорт Я. Л.* Дело «КР» // Наука и жизнь. 1988. № 1. С. 107.
55. *Блохин Н. Н.* Онкология и публикации в массовой прессе // Медицина и средства массовой информации. М., 1991. С. 175–180.
56. *Грицман Ю.* Медицинские мифы XX в. М., 1993. С. 91–130.
57. *Бродский В. Я., Каллиникова В. Д.* Открытие состоялось // Наука и жизнь. 1988. № 1. С. 110–112.
58. *Кременцов Н.* Советская наука на пороге холодной войны // In memorian. Сб. памяти Ф. Ф. Перченка. М.-СПб., 1995. С. 272–291.
59. *Krementsov N.* The «KR» Affair: Soviet Science on the Threshold of the Cold War // Hist. Phil. Life Sci. 1995. № 17. P. 419–446.
60. ГАРФ. Ф. 5446. Оп. 59. Д. 7088. Л. 38.
61. ГАРФ. Ф. 5446. Оп. 59. Д. 7144.
62. ГАРФ. Ф. 5446. Оп. 59. Д. 7144. Л. 30–37.
63. *Haushka T. S., Sale L. H. Jr., Blair M.* Trypanosoma cruzi in treatment of mous tumors // J. Nat. Cancer Inst. 1947. Vol. 7. № 4.
64. *Кац Г. И.* Действие живой культуры Trypanosoma cruzi на саркому 180 в организме мышей, иммунных к трипаносомиазу // Противораковый антибиотик круцин. М., 1968. С. 36–42.
65. АРАМН. Ф. 13. Коллекция Г. И. Роскина. Письмо Г. И. Роскина и Н. Г. Клюевой Председателю Совета Министров СССР Н. С. Хрущеву. Автограф.
66. *Клюева Н. Г., Роскин Г. И.* Проблема противораковых антибиотиков. М., 1957; Klyuyeva N. G., Roskin G. Y. Biotherapy of malignant tumors. Oxford—London—Paris: Pergamon Press, 1963.
67. Действие круцина на злокачественные опухоли экспериментальных животных и человека // Противораковый антибиотик круцин. М., 1968. С. 146–258.
68. *Роскин Г. И., Клюева Н. Г., Фрадкина Р. В., Святухин В. М., Файнштейн Б. Б., Кржевова Р. В., Кац Г. И., Скорикова А. С., Зильберблат Г. С., Каллиникова В. Д., Сидорова Н. Н.* Авторское свидетельство № 181245 с приоритетом от 11 июля 1963 г. «Способ получения антибиотика круцина», зарегистрированное в Государственном реестре изобретений Союза СССР 23 февраля 1966 г.
69. *Гершанович В. Н., Кузнецова Н. Б., Бунина Н. Н., Кац Г. И.* Ингибитор сукцинил-оксидазной реакции из Trypanosoma cruzi // Биохимия. 1962. Т. 27. Вып. 2. С. 252–259.

70. К 100-летнему юбилею Института Мерье // ЖМЭИ. 1998. № 6.
71. *Сухарева Н. Н.* Биотехнология получения липидных препаратов из культур жгутиконосцев // Простейшие — объекты биотехнологии. М., 1989. С. 5–78.
72. Immune responce in parasitic infections: immunology, immunopatology, and immunoprophylaxis / Ed. E. J. L. Sonsly. Boca Raton, FL.: CRC Press, 1987. P. 25–118.
73. Анализ кариотипа и молекулярной структуры генома T. cruzi клон CL-Brener. Информацию можно найти: tcgenic@iris.dbbm.fiocruz.br
74. *William G. T.* Programmed Cell Deth: apoptosis and oncogenes // Cell. 1991. Vol. 65. P. 1097–1098.
75. *Матэ Ж.* Активная иммунотерапия рака, иммунопрофилактика и иммунореабилитация. М., 1980.
76. *Малахов А. А.* Модуляция экспрессии поверхностных антигенов опухолевых клеток мурамилдипептидами: спектр изменений и функциональная значимость: Дисс... канд. биол. наук. М.: ИБХ РАН, 1997.
77. *Пальцев М. А.* Цитокины. От теории к практике // Вестник РАН. 1997. Т. 66. № 12. С. 1079–1086.
78. *Scudder P., Doom J. P., et al.* Enzymatic Characterization of β-D-Galactoside α2,3-trans-Sialidase from Trypanosoma cruzi. // J. Biol. Chem. 1993. Vol. 268. № 13. P. 9886–9891.
79. *Passaniti A., Hart G. W.* Cell Surface Sialylation and Tumor Metastasis // J. Biol. Chem. 1988. Vol. 263. № 16. P. 7591–7603.
80. *Савицкая К. И.* Культивирование T.cruzi и биосинтез круцина: Дисс... канд. биол. наук. М., 1969.
81. *Шапот В. С.* Некоторые биохимические особенности раковых клеток и возможные подходы к химиотерапии злокачественных опухолей // Актуальные вопросы современной онкологии. М., 1970.
82. *Данилова Н. М.* Своеобразие тропизма штамма Trypanosoma cruzi, продуцента антибиотика круцина // Круцин в терапии рака. М., 1968. С. 20–24.
83. *Валякина Т. Н., Малахов А. А., Комалева Р. Л., Петрова Е. Э., Михайлов А. Д., Ревазова Е. С., Несмеянов В. А.* Дифференциальный эффект глюкозамилмурамилдипептида на фенотип сублиний меланомы, различающихся метастатическим потенциалом // Молекулярная биология. 1997. Т. 30. № 6. С. 1394–1399.
84. *Бердсли Т.* Придание антисмысла // В мире науки. 1992. № 4. С. 89–91.
85. *Garsie E. S., Gonzalez M. S., et al.* Induction of T.cruzi Metacyclogenesis in the Gut on the Hematophagous Insect Vector, Rhadnius prolixus, by Hemoglobin and Peptides Carring α^{D}Globin Sequences // Experimental Parasitology. 1995. Vol. 81. P. 255–261.
86. *Жигис Л. С., Решетов П. Д., Левина Е. С., Каллиникова В. Д. и др.* Локализация противоопухолевого комплекса южноамериканской трипаносомы // Тезисы док. и сообщ. XVII съезда Менделеевского общества по общей и прикладной химии. М., 1998. № 4. С. 52.
87. *Зуева В. С., Левина Е. С., Шевченко М. А., Свирщевская Е. В., Гречко Г. К., Жигис Л. С., Сапожников А. М., Каллиникова В. Д., Решетов П. Д.* Первичное фракционирование противоопухолевого комплекса Trypanosoma cruzi // Бюл. экспер. биол. и мед. 1998. Прилож. 1. Трансплантация фетальных тканей и клеток. С. 161–164.
88. *Левина Е. С.* Биотерапия в онкологии // Природа. 1998. № 10. С. 75–84.
89. *Каллиникова В. Д., Оглоблина Т. А. и др.* Противораковые свойства жгутикового простейшего Trypanosoma cruzi Chagas 1909. I. Ингибиторное влияние инфекции Trypanosoma cruzi на рост опухолей животных // Вестн. Моск. ун-та. 1994. Сер. 16. Биология. № 1. С. 58–64. Следующие пять сообщений опубликованы там же (1995–1997).