Морозов Александр Игоревич
Студент первого медицинского факультета
Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения «Крымский Федеральный Университет им. В.И. Вернадского»; tanzcool@online.ua

Сатаева Татьяна Павловна
Доцент, к.м.н.
Кафедра биологии медицинской
Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения «Крымский Федеральный Университет им. В.И. Вернадского»; tanzcool@online.ua

Туморотропизм Trypanosoma cruzi и биотерапия рака: история препарата «Круцин».

Аннотация

Статья посвящена открытию препарата «Круцин», который внес большой вклад в преодолении онкологических заболеваний. Благодаря открытию препарата были спасены несколько десятков тысяч людей. Принцип работы препарата, открытого советскими учеными, базируется на том, что одни молекулы трипаносомы "узнают" раковые клетки и убивают их. Другие могут влиять на иммунную систему человека, мобилизуя ее на борьбу с раком. Пока это только гипотеза, но, по мнению ряда ученых, поиск химической основы круцина необходимо продолжить.

Ключевые слова: Круцин,Trypanosomacruzi, Нина Клюева, Григорий Роскин.

Введение. Середина XX века в истории науки была временем внедрения в биологию физико-химических методов, позволивших существенно расширить границы исследования, переводя их на клеточный, субклеточный и молекулярный уровни. Внедрялись новые технологии, способствующие развитию молекулярной биологии как на клеточном так и на молекулярном уровне. История развития экспериментальной и клинической онкологии показала недостаточную эффективность терапевтических приемов основанных на методах современной биологии. Природа злокачественного перерождения клетки составляет предмет клеточной и молекулярной биологии. Для его изучения использовались химиотерапевтические, радиологические методы. Так же использовалось понятие «биотерапия».

В структуре современной науки биомедицинские исследования занимали все больше места, что в принципе не требует объяснения. Очевиднымибыли 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.

Основная часть. Эффективным оружием в борьбе с раком может стать возбудитель опасной тропической болезни **Trypanosoma cruzi**. Паразитическое простейшее имеет вытянутую, плоскую форму, заостренную с двух концов, длина колеблется в пределах 15—30 мкм. В передней части тела начинается короткий

жгутик, который проходит вдоль всей клетки, формируя ундулирующую мембрану. В заднем конце клетки жгутик входит в цитоплазму и заканчивается у специфического органоида кинетопласта [1].

Trypanosoma cruzi— возбудитель южноамериканского трипаносомоза или *болезни Шагаса* — смертельного заболевания, которое встречается в Южной и Центральной Африке и поражает внутренние органы, сердечную мышцу, головной мозг, приводя к смерти. Возбудитель болезни Шагаса паразитирует у человека и многих млекопитающих (броненосцев, опоссумов, муравьедов, морских свинок, собак, кошек и др.), которые являются природными резервуарами возбудителя. Специфические переносчики — «поцелуйные» клопы р. Triatoma. Человек заражается при расчесе эпидермиса после укуса в области губ или верхнего века и втирании экскрементов клопа в ранку.

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. Однако, на простой вопрос о причине прекращения исследований в этом направлении ответить нелегко [2].

В рамках приоритетных исследований СССР для борьбы с онкологией был создан биотерапевтический препарат «КР», получивший в 1960-е годы название «круцин» –от T. cruzi. Открытию препарата мы обязаны следующим лицам:

1.**Иосиф Григорьевич Роскин** (1892–1964) –крупный биолог европейского уровня, специалист в области цитологии и протозоологии, один из основателей Всероссийского общества протозоологов. Он относился к известной московской школе зоологов Н. К. Кольцова. И. Г. Роскин с 1930 года заведовал в МГУ кафедрой гистологии и создал лабораторию биологии раковой клетки. Предполагал, что раковые клетки агрессивны, но их отличает нарушение саморегуляциии уязвимость. В 1931 году сделал открытие, что одноклеточный жгутиконосный микроорганизм, простейшее Trypanosomacruzi, тормозит развитие широкого спектра опухолей у животных.

Григорий Иосифович сделал открытие, проверив на экспериментальной модели (перевиваемая опухоль мышей и культура Trypanosomacruzi в живом и инактивированном нагреванием состоянии) предположение о существовании уже упоминавшегося антагонизма между болезнью Чагаса и раком человека. 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[2,3].

2. **Нина Георгиевна Клюева** (1899-1971) –крупный советский микробиолог, член-корреспондент АМН СССР (1945). Длительное время работала врачом в Ростовском санитарно-бактериологическом институте. Получила вакцинные штаммы возбудителей холеры, тифа и паратифа, разработала комбинированную сухую вакцину против кишечных инфекций. Прославилась разработкой противоракового препарата «круцин» (аббревиатура фамилий авторов:Клюева-Роскин) в специально созданной секретной лаборатории. Клюева загорелась идеей Роскина. Возник, как пишут историки, “неповторимый творческий тандем”. Было решено, что Клюева доведет препарат, полученный из трипаносомы (его назвали круцин или КР, по начальным буквам фамилий авторов), до клинических испытаний, а Роскин

продолжит наблюдения за его действием. Несмотря на военное время и эвакуацию, уже к концу 1945 г. были получены варианты препарата с активностью в 400 раз выше первичной, вчерне решена задача наработки в достаточных количествах и собраны первые клинические данные о противоопухолевом действии круцина в случае рака гортани, губы, пищевода, груди, шейки матки [2].

Рис. 1. Г.И.Роскин и Н.Г.Клюева.

Открытие препарата совпадало с наблюдениями врачей-эпидемиологов, что рак у людей спонтанно исчезал, в случае одновременного заражения трипаносомозом. После болезни люди оставались устойчивы к раку. Заболеваемость раком в несколько раз меньше в районах Южной Америки, где распространена болезнь Чагаса. Это трансмиссивная природно-очаговая протозойная болезнь. Переносчиком является поцелуйный клоп.

Иосиф Роскин и Нина Клюева продолжали работать над созданием биологического препарата. В конце 30-х годов они получили препарат под названием «круцин» (КР).К 1946 г. они достигли определенного успеха в создании лекарства, хотя и требовавшего дальнейшего совершенствования, но уже обладавшего противоопухолевой активностью. Сам принцип действия препарата составлял предмет открытия. Вначале Клюева и Роскин использовали жидкий экстракт, неустойчивый и неудобный при хранении. Аналогичный препарат был получен во Франции в замороженно-сухом виде и назван трипанозой. Онколитическое (растворяющее) действие препарата подтвердилось в лабораторных и клинических опытах. Наиболее эффективной трипаноза была на ранних стадиях, а на поздних - большие, неизлечимые опухоли уменьшались в размере. Препарат снимал боль, облегчал страдания и резко улучшал самочувствие больного. Об этом говорили все медсестры, причем даже в ситуациях, когда не знали о применении препарата [3, 4, 5].

Хотя опухоль не исчезала полностью, клетки переставали активно делиться и утрачивали способность к метастазам. Во Франции в середине 50-х годов под влиянием открытия Роскина и сведений о препарате круцине фармацевтическая фирма профессора Шарля Мерье в Лионе развернула собственные исследования. В 1960 г. ее представители посетили лабораторию Роскина. Исследователи нашли взаимопонимание, особенно в одном важном пункте: длительное применение и круцина, и трипанозы не имело вредных последствий.

Исследовательская часть работы ученых, имеющей общебиологическое значение, публиковалась, была известна научному сообществу и вызывала большой интерес. Рукопись книги была подготовлена к изданию. В СССР работа Н. Г. Клюевой и Г. И. Роскина по биотерапии рака расценивалась как большой успех советской науки. Клинические испытания на больных обнадеживали:многим удалось продлить жизнь, уменьшить размер опухоли [5].

В 1946 году в США была опубликована монография Клюевой и Роскина «Биотерапия злокачественных опухолей». Их обвинили в предательстве интересов Родины. В газетах появились статьи о продажных ученых.

В 1955 году ученых пригласили в ЦК партии, объявили все обвинения снятыми, извинились и попросили продолжить дальнейшую работу над модернизацией препарата «круцин». Хотя Клюева и Роскин не были арестованы, ярлык «сомнительных граждан» многие годы препятствовал их научной деятельности в области биотерапии рака.

Повторные клинические исследования в начале 60-х годов оказались более куда успешными, нежели проводившиеся в конце 30-х годов. Почти у всех 800 больных в III-IVстадиях рака отмечали улучшение общего состояния, ремиссию от нескольких месяцев до нескольких лет. Круцин снимал мучительные боли, не давал побочных эфектов [6].

Механизм действия круцина. Препарат имеет двойственный механизм противоопухолевого воздействия. Помимо разрушения раковых клеток круцин отрицательно влияет и на сам злокачественный процесс через иммунную систему. Попадающая в организм позвоночного трипаносома Круци сначала подавляет его иммунитет, затем активизирует, чтобы организм остался живым.

И все же применение трипаносомных препаратов оказалось в 70-е годы свернуто обществом.При знакомстве с судьбой изысканий Роскина и Клюевой невольно приходит на память метафора профессора А.А.Любищева: прошлое науки - не кладбище гипотез, а скорее собрание недостроенных архитектурных ансамблей, прерванных или по дерзости замысла или по недостатку средств [7].

Подчас гений, талант вынужден многие годы стойко идти своим путем, будучи в глазах). Известно, что опухоль не возникнет, если подавлен рост пронизывающих ее капилляров и сосудов. Американский хирург Дж.Фолкман торил этот очевидный теперь путь более четверти века (начиная с 1970 г.). Сообщество молекулярных биологов, увлеченное тогда поиском онкогенов и веществ, останавливающих деление клеток (цитостатиков), не только проявляло постыдное равнодушие к надклеточному, целостно-организменному подходу, но ехидно демонстрировало его. С горьковатым юмором Фолкман вспоминает, как во время его докладов ученая публика дружно покидала зал. Историк науки вынужден признать такую коллизию творец - сообщество нормой. Лаг-период во многих случаях неизбежен [4].

Экскурс в историю медицины в какой-то степени поможет ответить на заданный в начале вопрос. Во Франции после выпуска на рынок препарат трипанозы прожил недолго. Коммерция диктует свои законы. Лионская фармацевтическая фирма переключилась на выпуск более модных и имеющих повышенный спрос лекарств - антибиотиков, цитостатиков и на биоинженерию (конструирование “магических пуль” со строго установленной структурой). Тогда трипаносомный экстракт (смесь хотя и целебная, но неясная химически) представлялся некой архаикой. Авторы книги указывают и на другую объективную причину “провала” препарата на фармацевтическом рынке: неустойчивость, капризность культивирования трипаносомы. Одноклеточный паразит имеет сложный цикл развития, претерпевая в организме изменения формы и свойств. Надо поймать лишь определенную стадию или форму, которая только и обладает противораковым эффектом. Кроме того, разные штаммы трипаносомы сильно отличаются по своему

действию. Хотя виртуозы протозоологРоскин и микробиолог Клюева и их ученики в МГУ справлялись с этой биотехнологической задачей - фирмы уже опустили железный занавес [8].

Трипаносомная история не закончилась. Она на время отошла в тень из-за “недостатка средств”. Идея Роскина использовать для биотерапии рака эволюционно сложившиеся тонкие связи типа паразит - хозяин ныне возрождается. Сегодня очевидны неустранимые тяжкие последствия ударных воздействий химио-, радиотерапии и цитостатиков (облысение еще не так страшно, хуже поражение других быстро делящихся клеток, к примеру печени). Все это обсуждается в книге историков. Январский номер за 2002 г. авторитетного английского медицинского журнала “LancetOncology” открывается проблемной статьей о биотерапии рака. Речь идет о необходимости вернуться к “старым идеям” о конфликте инфекция - рак и о новых перспективах использования опухолеспецифичных вирусов и бактерий, модифицированных методами генной инженерии. Употребляются те же термины и обсуждаются подходы, сходные с предложенными в 30-е годы Роскиным.

Заключение. В настоящее времяпрепарат «Круцин»не до конца исследован. Многие ученые пытаются более точно изучить механизм его действия. Для проведения исследований необходимылаборатории, частные клиники, а также хорошая материальная база.

Список цитируемой литературы:

1. Есаков В.Д., Левина Е.С. // Кентавр. 1994. №2 - 3. С.54 - 69; ?3. С.96 - 118.
2. Из воспоминаний первого директора РОНЦ академика Н.Н.Блохина // Вместе против рака. 2001. №3 - 4.
3. Калинникова В.Д. Григорий Иосифович Роскин // Природа. 1994. №8. С.62 - 74.
4. Голубовский М.Д. Век генетики: история идей и понятий. СПб., 2000.
5. Hawkins L.K, Lemoine N.R., Kin D. // Lancet Oncology. 2002. №3. P.17 - 26.
6. Александров В.Я. Трудные годы советской биологии. СПб., 1993.
7. Левина Е.С. Биотерапия в онкологии // Природа. 1998. №10. С.75 - 84.
8. Калинникова В.Д., Матекин П.В., Оглоблина Т.А. и др. // Изв. РАН. Сер. биол. 2001. №3. С.299 - 311.

Morozov Alexander Igorevich
Student of the first medical faculty
Medical Academy of. S.I. Georgievsky of Federal State Autonomous Educational Institution "Crimean Federal University. V.I. Vernadsky; tanzcool@online.ua

Sataeva Tatiana Pavlovna
Associate Professor, Ph.D.
Department of Medical Biology
Medical Academy. S.I. Georgievsky Federal State Autonomous Educational Institution "Crimean Federal University. V.I. Vernadsky "; tanzcool@online.ua

Tumorotropism Trypanosoma cruzi and cancer biotherapy:
History of the drug "Kruzin".

Summary

The article is devoted to the discovery of the drug "Krucin", which made a great contribution to overcoming oncological diseases. Thanks to the discovery of the drug, several tens of thousands of people were saved. The principle of the drug, discovered by Soviet scientists, is based on the fact that some trypanosome molecules "recognize" cancer cells and kill them. Others can influence the human immune system, mobilizing it to fight cancer. While this is only a hypothesis, but, in the opinion of scientists, the search for a chemical basis for quercin must continue.

Key words: Kruzin, Trypanosoma cruzi, Nina Klyueva, GrigoryRoskin.