



НАУКА И ЖИЗНЬ

ISSN 0028-1263

8

2023

● Хотя чёрные дыры и нельзя увидеть, их можно взвесить ● Биоразлагаемая плёнка: ещё одна веха на пути поиска «идеальной» упаковки ● Последствия работы из дома уже проявляют себя ● «На нашу планету, бог знает откуда, попала какая-то странная книга...» (из замыслов И. С. Тургенева).



БЛАСТОФАГ — ПОЖИРАТЕЛЬ БЛАСТОВ

Кандидат биологических наук Борис РУБЦОВ.

Противоопухолевый препарат бластофаг появился в России очень давно, но по ряду причин не вошёл в клиническую практику. О том, как всё было, создатель препарата Юрий Фёдорович Продан рассказал в докладе, сделанном в ноябре 1960 года в 1-м Ленинградском медицинском институте. Стенограмму этого доклада автор нижеследующей статьи положил в её основу, дополнив своей гипотезой о механизме действия препарата.

ОТ ЛЮБИТЕЛЬСКИХ ФОТОГРАФИЙ ДО КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

История бластофага начинается в 1910 году, когда его создателю, уроженцу города Кобеляки Полтавской губернии Юрию Фёдоровичу Продану (1896—1970) было всего четырнадцать лет. Учась в гимназии, Юрий страстно увлекался фотографией и пытался найти способ изготовления прозрачной клеящей основы для фоточувствительного слоя фотопластин, которые он делал кустарным способом. В качестве такой основы он пытался использовать клейстер, который, к сожалению, при высыхании терял прозрачность и потому не годился. Но однажды на его экспериментальные фотопластинки случайно попала пыльца растения, которая принесла на себе споры какого-то микроорганизма. На питательном клейстере споры проросли, и развившийся из них микроорганизм сделал фотопластинки прозрачными, чего Юрий и добивался. С помощью увеличительного стекла он определил, что пыльца принадлежит чистотелу, а споры на ней — микроскопическому грибку. Чтобы всегда была возможность изготовить фотопластинки, Юрий приготовил крепкий отвар чистотела и внёс в него цветки чистотела, содержащие пыльцу со спорами этого грибка. В отваре началось брожение. Получившийся после этого раствор делал фотопластинки прозрачными в любой момент, когда это требовалось.

Во время обучения в Саратовском медицинском университете (в то время — Императорский Николаевский университет) Юрий Продан получил задание написать курсовую работу о различиях между опухолевыми и нормальными клетками организма. В научной литературе тех лет бытовало мнение, что опухолевые клетки своими свойствами похожи на клетки растений. Дальнейшее развитие науки показало, что это представление ошибочно. Тем не менее именно оно позволило Юрию Продану предположить, что его грибок, хорошо растущий на растительной среде, будет расти и на животных опухолевых клетках, коль скоро они — якобы — имеют свойства растительных.

Фантазия студента Юрия Продана разыгралась: а вдруг грибок можно использовать для лечения рака? Эта смелая мысль требовала экспериментальной проверки, и такая возможность в университете была. Несмотря на то, что в те годы биологи только-только научились культивировать опухолевые клетки *in vitro*, в Саратове, в Императорском медицинском университете уже имелись их культуры и они были доступны студентам! Юрий Продан добавил к культуре опухолевых клеток свою споросодержащую жидкость и с восторгом наблюдал в микроскоп, как споры грибка прорастают и разрушают опухолевые клетки. Конечно, необходим был контрольный эксперимент с нормальными клетками,

недели состоялась внутригоспитальная врачебная конференция. На ней Юрий Фёдорович впервые сообщил компетентной аудитории о своих успехах в лечении рака. Доклад вызвал бурную дискуссию. Была создана военно-медицинская комиссия, работа которой подтвердила эффективность метода. Решением комиссии Юрию Продану было поручено лечить в Житомирском военном госпитале онкологических больных — военнослужащих и членов их семей. В 1940 году об успешном методе стало известно наркому обороны К. Е. Ворошилову, и по указанию Главсанупра РККА были начаты клинические испытания препарата бластофаг на инкурабельных (неизлечимых) больных в НИИ онкологии в Ленинграде (сейчас — НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова). Испытания продлились всего два месяца, но по их результатам в Киевском окружном военном госпитале было организовано онкологическое отделение, в котором было разрешено применять бластофаг. Эти начинания оборвала Великая Отечественная война.

В послевоенные годы Юрий Продан попытался продолжить работу, но его личное дело, в котором были все разрешения и приказы, касающиеся его метода лечения рака, бесследно исчезло. В 1959 году учёным советом Киевского научно-исследовательского рентгенологического и онкологического института МЗ УССР было разрешено применять бластофаг для лечения инкурабельных больных, но практически эта работа так и не началась. 26 мая 1964 года приказом МЗ СССР за № 293 было предписано начать исследования противоопухолевых свойств препарата, но исследования опять же так и не были развёрнуты.

Наконец, 16 июня 1966 года приказом МЗ СССР № 557 были санкционированы клинические испытания препарата. Его производство в необходимых количествах было налажено во Всесоюзном НИИ лекарственных и ароматических растений. Клинические испытания проводились в Москве на базе Института экспериментальной и клинической онкологии, в Балашихе в Московском областном онкологическом диспансере и в Риге в

Университетской клинической больнице им. П. Страдыня.

Исследования продолжались около четырёх лет, но в 1970 году Юрий Продан скоропостижно скончался и исследования остановились. В 1972 году Фармакологический комитет МЗ СССР принял решение прекратить клиническое изучение препарата. Отчёты о проведённых исследованиях были переданы в Министерство здравоохранения СССР, а остатки препарата ликвидированы.

Официальные испытания бластофага не возобновлялись. Однако немногочисленные последователи Юрия Продана помнили о бластофаге и по мере сил и возможностей изучали его, стараясь понять механизм его действия.

ПРИЦЕЛЬНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Результаты клинических исследований и имеющиеся экспериментальные данные позволяют описать основные фармакологические свойства бластофага.

Во-первых, он вызывает в тканях опухоли воспалительную реакцию, которая завершается их некрозом (отмиранием).

Во-вторых, бластофаг способен вызывать некроз разных по своему происхождению опухолей, что позволяет говорить о его потенциальной противоопухолевой универсальности.

В-третьих, эффективность бластофага прямо пропорциональна степени злокачественности* опухоли. Чем злокачественнее опухоль, тем легче она подвергается некрозу. На низкозлокачественные опухоли препарат действует слабо, а на доброкачественные не действует вовсе.

* Степень злокачественности говорит о том, насколько отличается опухоль от нормальной ткани. Здоровая ткань состоит из дифференцированных (специализированных) клеток, которые выполняют свою специфическую функцию. В опухоли клетки теряют свою специализацию, перестают выполнять свою функцию и даже внешне перестают быть похожими на здоровые клетки. Нарастание отличий опухолевой клетки от здоровой заметно в микроскоп. У этого процесса есть несколько стадий, соответствующих степеням злокачественности, а весь этот процесс называется опухолевой прогрессией.

В-четвёртых, чрезвычайно важным свойством бластофага является отсутствие у него общетоксического действия на организм — он вызывает гибель только злокачественно перерождённых тканей, тогда как на здоровые ткани организма никак не действует. Так, когда бластофаг испытывали на здоровых животных, то даже в высоких дозах у него не было вредных эффектов. Интересно, что в экспериментах *in vitro* бластофаг не оказывал прямого токсического действия на опухолевые клетки, не тормозил их деление. Это означает, что сам он напрямую не вмешивается ни в какие внутриклеточные процессы.

Также оказалось, что если иммунная система организма подавлена различными химиотерапевтическими препаратами, лучевой терапией, гормонотерапией и т. п., то бластофаг не работает. Если же больному отменить подавляющие иммунитет препараты, то противоопухолевый эффект бластофага восстанавливается по мере восстановления иммунитета. Таким образом, обнаруживается ещё одно свойство бластофага: его действие опосредовано иммунной системой. Но в то же время прямого действия на иммунную систему бластофаг не оказывает! Если его вводить в здоровый организм — даже если делать это многократно, — никакие параметры иммунитета не изменяются: содержание иммунных клеток не возрастает, формула крови вообще не меняется, не развиваются реакции гиперчувствительности, не возникают аллергические реакции. Таким образом, можно сделать вывод, что бластофаг напрямую иммунитет не активирует. Но что за механизм в таком случае обеспечивает противоопухолевые свойства бластофага, если ни на опухолевые клетки, ни на иммунную систему он напрямую не действует?

Вероятно, сейчас уже мало кого можно удивить тем, что иммунная система и онкозаболевания тесно связаны. Однако пару слов сказать всё-таки нужно. Иммунитет должен бороться не только с инфекциями, но и со злокачественными клетками. Сама идея, что его можно «натравить» на опухоль, возникла едва ли не

сто лет назад, но долгое время идея так и оставалась идеей. Хотя иммунные клетки и должны истреблять злокачественные, у них это не всегда получается — опухоли всё-таки возникают. Происходит так оттого, что сам иммунитет не всегда может отличить злокачественную клетку от здоровой, да и у злокачественных клеток есть целый набор «хитростей», позволяющих усыпить бдительность иммунной системы. Только в последние несколько десятилетий накопилось достаточно знаний о взаимоотношениях иммунной системы с опухолями, для того чтобы противораковая иммунотерапия начала бурно развиваться. Сейчас есть уже целый набор иммунотерапевтических методов, общая цель которых — заставить иммунитет делать свою работу, то есть уничтожать раковые клетки.

Одна из уловок злокачественных клеток заключается в том, что они активируют сдерживающие механизмы иммунитета — механизмы, не позволяющие иммунной системе эффективно разрушать опухолевые клетки. Соответственно, были изобретены терапевтические методы, суть которых заключается в том, чтобы в прямом смысле слова сорвать иммунным клеткам тормоза — тогда они начнут, наконец, бороться с опухолью (см. статью «Иммунное оружие против рака», «Наука и жизнь» № 11, 2018 г. — **Прим. ред.**).

Есть и другие подходы. Иммунная система обнаруживает злокачественные клетки с помощью антител — белков-иммуноглобулинов. Специфически связавшись с раковой клеткой, антитела привлекают к ней специальные клетки-убийцы; также иммуноглобулины запускают ряд молекулярных реакций с участием особых белковых молекул, которые, в конечном счёте, убивают клетку. Если известно, какими поверхностными молекулами раковые клетки отличаются от здоровых клеток, то в лаборатории можно создать антитела против этих молекул и затем ввести больному. Либо сделать иначе: приготовить специфические белки раковых клеток, потом получить от больного иммунные клетки и с помощью специальных методов активировать их

этими белками. Если потом ввести активированные клетки обратно в организм больного, то они, потренировавшись в лаборатории, будут с большим успехом обнаруживать опухолевые клетки в «естественной среде» организма.

То есть для разрушения каждой разновидности опухоли иммунными средствами нужно создать свой специальный клеточный или молекулярный инструмент либо целенаправленно активировать иммунные клетки (как в методе «сорванных тормозов»). Блостофаг же, по всей видимости, действует иначе, на что указывают отсутствие у него общетоксических свойств, его неспособность убивать опухолевые клетки напрямую и абсолютная зависимость его противоопухолевого эффекта от активности иммунной системы при одновременном отсутствии у него способности прямо стимулировать иммунитет. Если бы блостофаг являлся просто неспецифическим стимулятором иммунитета, каких известно большое число, то и у здоровых (с точки зрения онкологии) людей возникали бы хорошо известные эффекты неспецифической иммуностимуляции. Действие же блостофага строго специфично, поскольку он вызывает воспаление и последующий некроз именно опухолевой ткани, а здоровые ткани организма не страдают.

ПРИМАНКА ДЛЯ ИММУНИТЕТА

Какой именно компонент блостофага помогает иммунной системе сосредоточиться на опухоли? Можно исключить все представления о том, что это какой-то микроорганизм — например, грибок, как думал Ю. Ф. Продан, бактерии или вирусы, как предполагали другие исследователи. Блостофаг, подвергшийся стерилизации и, следовательно, не содержащий живых микроорганизмов и вирусов, не снижает своих лечебных свойств. Значит, его действие обусловлено какими-то молекулярными компонентами. К сожалению, об их природе ничего определённого сказать нельзя, поскольку молекулярный состав блостофага никогда не исследовался. О составе препарата можно судить лишь косвенно, исходя из способа его изготовления,

заключающегося в многостадийной микробной ферментации растительной биомассы чистотела. Соответственно, в нём должны содержаться растительные вещества, в том числе алкалоиды, которыми так богат чистотел, и продукты их биотрансформации. Также в блостофаге должны присутствовать продукты разложения (аутолиза) самих микроорганизмов, осуществлявших ферментацию чистотела. Теоретически с любыми из перечисленных компонентов можно связать стимуляцию противоопухолевого действия иммунной системы. Особенно это касается молекулярных компонентов, входящих в состав бактерий, которые, как известно, являются эффективными иммуностимуляторами, а некоторые из них обладают выраженной противоопухолевой активностью. Но как объяснить специфичность противоопухолевого действия?

Всё, что будет сказано ниже, — лишь одна из гипотез, объясняющая возможный механизм действия блостофага.

Даже не имея точных сведений о составе блостофага, можно предположить, как он работает, если сопоставить вызываемые им биологические эффекты. Активный компонент блостофага строго нацелен на опухолевые клетки и не оказывает никакого действия на здоровые ткани. Значит, у опухолевых клеток должно быть нечто, с чем этот активный компонент специфически связывается. Например, это может быть какой-либо из множества рецепторов, имеющих на клеточной мембране. Поскольку блостофаг действует на разные опухоли, то, очевидно, что такой рецептор присутствует на злокачественных клетках разного тканевого происхождения, то есть он, по-видимому, является универсальным маркером опухолевого процесса. В пользу такого предположения указывает также тот факт, что противоопухолевый эффект блостофага пропорционален степени злокачественности опухоли. По-видимому, с усилением злокачественности опухолевых клеток в процессе их опухолевой прогрессии плотность этих рецепторов на поверхности клеток возрастает.

Итак, некий активный компонент бластофага специфически связывается с опухолевыми клетками, но не убивает их сам, а указывает на них иммунитету. Как это может происходить? Например, так: в результате взаимодействия активного компонента с мишенью (рецептором) на поверхности опухолевых клеток формируется молекулярный комплекс, обладающий выраженными иммуногенными свойствами. Образно говоря, бластофаг делает злокачественную клетку видимой для иммунитета, подобно тому, как проявляется изображение на фотопластине или фотоплёнке (здесь нельзя не вспомнить, что история бластофага началась с фотографических экспериментов Юры Продана).

Иными словами, активный компонент бластофага, сам будучи для иммунитета невидим, после связывания с опухолевой клеткой делает её видимой для иммунитета, что и вызывает его противоопухолевую атаку. В этом нет ничего удивительного: молекулы с такими свойствами иммунологам давно известны, и называются они гаптены. Обычно это небольшие молекулы с молекулярной массой меньше 10 000 дальтон, и пока они находятся в организме в свободном виде, иммунная система их не замечает. Однако если гаптены свяжутся в организме с крупными молекулами, например с белками, то они могут вызвать сильнейшую иммунную реакцию. По такому механизму, кстати, развиваются некоторые аллергические реакции на простые вещества, например на некоторые металлы, лекарственные препараты и т. п. Активный компонент бластофага как раз и может быть таким гаптенем.

Динамика развития противоопухолевого действия бластофага позволяет даже предположить, какое звено иммунитета он активирует. Действие препарата развивается стремительно, в течение 5—12 часов после его введения, причём реакция возникает уже при первичном применении бластофага. Известно, что столь быстро реагирует на первичное появление антигена (иммунного раздражителя) система врождённого иммунитета,

а приобретённый (адаптивный) иммунитет формируется не ранее чем через 5—10 дней после первичного контакта организма с антигеном. Конечно, по мере дальнейшего применения бластофага должен подключаться и приобретённый иммунитет, что, в свою очередь, усиливает его противоопухолевое действие. Именно такой эффект и наблюдается при курсовом применении бластофага: вторая инъекция бластофага, сделанная в той же дозе, что и первая, вызывает заметно большее воспаление в опухоли, чем первая инъекция.

Теперь, проанализировав основные фармакологические свойства бластофага, можно кратко сформулировать гипотезу о механизме его действия. В составе бластофага есть активный компонент, не имеющий собственных антигенных свойств. При попадании в организм больного он специфически связывается с мишенью — рецептором, который присутствует на поверхности опухолевых клеток и отсутствует на нормальных клетках. В результате такого связывания на опухолевых клетках формируется молекулярный комплекс, обладающий выраженными антигенными свойствами и, соответственно, высокой иммуногенностью. Этот комплекс распознаётся клетками врождённого иммунитета, которые формируют немедленную противоопухолевую реакцию. При последующих введениях бластофага активируется и адаптивный противоопухолевый иммунитет. В результате возникающей противоопухолевой иммунной атаки в тканях опухоли и в её ближайшем окружении развивается воспалительная реакция, разрушающая опухоль.

БЛАСТОФАГ СО МНОГИМИ НЕИЗВЕСТНЫМИ

Однако всё это лишь общая гипотеза, в которой есть ряд белых пятен. Так, мы говорим о существовании рецептора, присутствующего на поверхности всех злокачественных клеток, но не знаем его природы. Мы предполагаем, что действующее вещество представляет собой гаптен, но также не знаем его химического строения. Соответственно,

мы не можем ничего сказать о природе антигенного комплекса, формирующегося на поверхности опухолевой клетки после её взаимодействия с активным компонентом бластофага. Наконец, мы не можем назвать тип рецепторов врождённого иммунитета, которые первично детектируют образовавшийся на поверхности опухолевой клетки высокоиммуногенный антиген.

Ответить на эти вопросы вполне возможно, если продолжить изучение бластофага, и хотелось бы надеяться, что отечественные исследователи вновь обратят на него внимание. Пусть он и возник в результате случайных событий и ошибочных предположений, но речь всё же идёт не о каком-то «чудодейственном отваре», а о высокоэффективном противоопухолевом препарате, наделённом редким сочетанием фармакологических свойств. Хотя современная наука знает пример, когда за чудодейственный отвар, рецепт которого нашёлся в древнекитайских текстах, вручили Нобелевскую премию (см. статью «Китайская народная медицина и почвенные бактерии против малярии и слоновой болезни», «Наука и жизнь» № 11, 2015 г. — **Прим. ред.**). То, что известно о бластофаге, позволяет отнести его к иммунотерапевтическим препаратам, а противораковая иммунотерапия сейчас стала вполне уважаемой и интенсивно развивающейся областью биомедицинских исследований. Если кого-то смущает микробиологический способ изготовления препарата, то можно напомнить, что ещё в конце XIX века некоторые врачи пытались — и не без успеха — лечить злокачественные опухоли, вызывая бактериальную инфекцию. Через сто лет о бактериальном лечении снова вспомнили и начали активно изучать (см. статью «Бактерии против рака», «Наука и жизнь» № 9, 2016 г. — **Прим. ред.**). Противораковое действие бактерий, в частности, связывают с тем, что анаэробные бактерии могут обитать в опухолях, в которых как раз и имеются благоприятные для них условия. Обитая в опухолях, бактерии будут синтезировать высокоиммуногенные антигены, на которые иммунная система бурно реа-

гирует, и поэтому она будет атаковать колонизированные бактериями опухоли. Применение бластофага на практике продемонстрировало его достаточно высокую эффективность, причём эффективность на примере самых разных опухолей, и, что не менее важно, его безвредность. Клинические исследования препарата, хоть и незавершённые, всё же имели место, а то, что их не удавалось довести до конца, происходило по причинам вненаучного характера. Те испытания, которые удалось провести, позволяют говорить о бластофаге как о таргетном препарате, специфично действующем исключительно на опухолевые ткани. Наверное, стоило бы эти испытания повторить и довести до конца, опираясь на достижения современной онкологической науки.

Если говорить о потенциальном клиническом применении препарата, то он не обязательно должен быть в той форме, в которой его готовил сам Юрий Продан. Новейшие методы исследований могли бы довольно быстро раскрыть источник и природу его действующего начала. Выделенный или синтезированный в чистом виде и изученный во взаимодействии со злокачественными и иммунными клетками, активный компонент препарата мог бы стать противоопухолевым средством — возможно, более эффективным, чем исходный бластофаг.

Наконец, исследуя взаимодействие бластофага с опухолевыми клетками, можно получить новые фундаментальные знания о природе рецептора, присутствующего на разных видах злокачественных клеток. Поиском этого универсального рецептора, отличающего опухолевые клетки от здоровых клеток организма, учёные занимаются около ста лет. Однако поиски увенчались лишь частичным успехом — было обнаружено большое число специфических опухолевых рецепторов, но ни один из них не присутствовал на всех видах опухолевых клеток. А компонент бластофага, взаимодействующий с разными опухолевыми клетками, может стать тем инструментом, который даст возможность обнаружить этот рецептор.