



Применение методов биотерапии при онкологических и иммунодефицитных заболеваниях

М.О. ИВАНОВА, кафедра ветеринарной хирургии, Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина, г. Москва

СПРАВКА. Болезнь Чагаса, или американский трипаносомоз, представляет собой зоонозную инфекцию, вызванную *Trypanosoma cruzi*. Протекает в острой или хронической формах. Человеку передается при укусе клопов семейства *Reduviidae*. Основные проявления болезни — лихорадка, недомогание, увеличение лимфатических узлов, ахалазия кардии, увеличение размеров пищевода, мегаколон, гепатоспленомегалия и дилатационная кардиомиопатия.

Более 70 лет назад в МГУ биолог, профессор Г.И. Роскин в соавторстве с Е.В. Экземплярской открыл явление антогонизма между болезнью Чагаса и процессом злокачественного роста — способностью жгутикового простейшего *Trypanosoma cruzi* заражать раковые клетки. Данная инфекция либо подавляла рост различных опухолей животных, либо приводила к полной регрессии новообразований.

Это открытие привело к созданию двух противораковых препаратов — «Круцина» в России и «Трипанозы» во Франции. Применение круцина стало началом нового направления — биотерапии рака — использования естественных взаимоотношений двух биологических процессов.

Такое открытие было неслучайным. Только сочетание в одном лице цитолога-онколога и протозоолога могло подсказать, где следует искать удачу. *T. cruzi* отличаются от других трипаносом неспособностью делиться в крови, обязательное внутриклеточное развитие/размножение (цитотропизм) и способность к провокации хронического течения болезни. Эти особенности привлекли к *T. cruzi* внимание

исследователей, занятых изучением раковых свойств клеток с особым длительным злокачественным ростом. Предполагалось, что цитотропизм *T. cruzi* может распространяться и на злокачественные клетки хозяина.

Был и другой исходный момент в инициации онко-терапевтических исследований Г.И. Роскина. Будучи цитологом, он рассматривал раковую клетку одновременно и как агрессивную, и как весьма ранимую, уязвимую для внешнего воздействия. Первые опыты, проведенные в 30-х гг. XX века, показали плодотворность таких теоретических подходов. Взаимоотношение двух процессов изучались в трех вариантах опытов на мышах:

1. Одновременно с имплантацией аденокарциномы Эрлиха проводилось заражение трипомастиготами крови больных *T. cruzi* животных;

2. Предварительная имплантация опухоли с последующим заражением инфекцией;

3. Предварительное заражение *T. cruzi* с последующей прививкой карциномы.

В двух первых сериях опытов *T. cruzi* значительно ингибировала рост

аденокарциномы Эрлиха у мышей. Третий вариант вскоре перестали использовать из-за высокой вирулентности штамма трипаносомы и быстрой гибели мышей на этом фоне (опухоль развиваться не успевала). С момента развития инфекции наблюдали остановку роста опухоли и даже уменьшение ее размеров у части исследуемых животных. Вначале наблюдали взаимное угнетение инфекции и злокачественного роста, затем оба процесса нарастали, а в дальнейшем инфекция продолжала прогрессировать, в то время как опухоль подверглась той или иной степени ингибирования.

Таким образом, подтвердилось предположение о распространении цитотропизма простейшего на злокачественные клетки хозяина. Паразиты обнаруживались не только в кровеносных сосудах опухоли, но и в самих клетках аденокарциномы. На микроскопическом уровне противораковый эффект инфекции *T. cruzi* выражался в патологических изменениях опухоли, отличных от обычного некроза («расплавления» злокачественных клеток). Подобные результаты были получены также при гипернефроме морских свинок и саркоме Флекснер-Джоблинга у крыс. Обнаруженный эффект был свойственен именно *T. cruzi* и не наблюдался при аналогичном использовании других патогенных агентов — *Trypanosoma equiperdum* и спирохеты возвратного тифа.

В целом о противораковом феномене инфекции *T. cruzi*, открытом в 1931 г., к 1946 г. отечественными исследователями было выяснено следующее:



1. Способность ингибировать злокачественный рост не является своеобразием отдельного редкого штамма *T. cruzi*;

2. Способность *T. cruzi* вызывать инфекцию с противораковым эффектом по крайней мере на двух изученных стадиях жизненного цикла (трипомастиготной и эпимастиготной);

3. Ответ опухолей различной гистологической природы у нескольких видов экспериментальных животных на ингибиторное воздействие инфекции *T. cruzi*;

4. Значительный противораковый эффект *T. cruzi*, вплоть до полного исчезновения опухолей у большей части животных.

Вопрос о механизмах ингибирующего влияния инфекции на опухолевый рост был поставлен одновременно с открытием этого феномена. Тогда рассматривались следующие возможные пути подавления опухоли паразитом:

— изменение условий питания опухоли (прежде всего углеводного) в результате истощения организма под влиянием инфекции *T. cruzi*;

— действие через кровеносную систему, населяя которую паразит может либо разрушать клетки крови с образованием цитологически активных продуктов распада, либо активировать неспецифический или специфический иммунитет;

— губительное влияние на раковые клетки токсических продуктов *T. cruzi*, возникающих в организме хозяина;

— непосредственное разрушение раковых клеток внутриклеточными паразитами.

Однако в период сталинских репрессий судьба авторов открытия феномена и противоракового препарата «Круцин» — профессора Г.И. Роскина и члена-корреспондента РАМН, профессора Н.Г. Клюевой — оказалась очень непростой. Только в 1955–57 гг. они были реабилитированы. В 1957 г. вышла вторая монография исследователей и ее перевод в Англии. После смерти Г.И. Роскина (1964) и Н.Г. Клюевой (1971) производство круцина как «малоэффек-

тивного и устаревшего препарата» в 1972 г. было вновь закрыто вопреки полученным результатам, протестам ученых и пациентов. Исследования прекратились, и многие вопросы остались нерешенными.

Однако с перестройкой начался новый подъем в истории исследования, сделанного еще в 1931 г. В 1989 г. на биологическом факультете МГУ силами кафедры зоологии беспозвоночных и кафедры цитологии и гистологии исследования противораковых свойств *T. cruzi* были возобновлены и продолжают до настоящего времени. Выяснено, что противораковая активность *in vitro* и *in vivo* *T. cruzi* проявляется непосредственно паразитами, а также убитыми трипаносомами и препаратами из них. Понятно, что механизм противоракового эффекта при этом различается, однако в любом случае конечной целью являются злокачественные клетки. Выявлено, что механизм действия паразита двойственен:

— непосредственное, или прямое, воздействие на раковые клетки, выражающееся в цитохимических и цитологических изменениях;

— опосредованное, выражающееся иммунологическими изменениями.

Участие антител в противораковом феномене *T. cruzi* не исключает роли клеточного иммунитета, скорее предполагает его и влечет за собой вопрос об иммунокомпетентных клетках. Паразит способен к модуляции активности иммунокомпетентных клеток хозяина, с которыми связана продукция антител и важнейших интерлейкинов. Инфекция *T. cruzi* сопровождается не только синтезом специфических антител, но изменением общего иммунного статуса пациента и вовлечением в инфекционный процесс Т- и В-лимфоцитов. Однако независимость двух слагаемых противоракового эффекта относительна. В частности, именно общность антигенов *T. cruzi* с раковыми клетками может лежать в основе туморотропизма трипаносомы и препарата на ее основе. Этим она может определять направление

действия не только антител, но и фактора прямого влияния на опухоль. Общность антигенов *T. cruzi* с тканями хозяина рассматривается как «молекулярная мимикрия», как адаптация к паразитизму, а также как основа характерной для болезни Чагаса аутоиммунной патологии. С общностью антигенов согласуется защита от рака среди населения в ареале распространения болезни Чагаса: пациенты, контактирующие с ее возбудителем, обеспечены антителами, направленными против злокачественных клеток.

Сложный установленный двойственный механизм противоракового эффекта *T. cruzi* заставляет ввести новые критерии отбора наиболее активных штаммов продуцента противоракового начала *T. cruzi*.

В Государственном реестре изобретений РФ 20 августа 2001 г. зарегистрировано изобретение В.А. Бритова и получен патент на изобретение «Способ профилактики и лечения заболеваний иммунной системы и средство для его осуществления».

В середине прошлого столетия было замечено, что в ответ на пребывание трихинелл в организме теплокровных животных вырабатывается клеточный иммунитет. Тигр или белый медведь, зараженные трихинеллезом, не погибают, а приобретают стойкий клеточный пожизненный иммунитет. В начале 80-х гг. профессор Меерович (Канада), много лет состоявший в переписке с В.А. Бритовым, поставил опыты, показавшие, что у зараженных трихинеллезом мышей задерживается рост злокачественных опухолей. Семь лет российский ученый вывел новую, более иммуногенную линию трихинелл. Он открыл еще три вида паразита и путем скрещивания закрепил в новой линии нужный признак. Именно эти трихинеллы послужили материалом для вакцины.

Трихинеллез в тяжелой форме может быть смертельным заболеванием, но в мускулах выздоровевшего хозяина личинки могут жить долго. Автор исследования считает, что путем выведения вакцинной линии трихинелл, не содержащей патоген-