



Новое
в жизни,
науке,
технике

Подписная
научно-
популярная
серия

УНИВЕРСАЛЬНОЕ
СРЕДСТВО

7'91



МЕДИЦИНА

ЗНАНИЕ

Редактор: ПОЛИКАРПОВ А. И.

Универсальное средство: Сборник / Сост. Е. И. Васильченко. — М.: Знание, 1991. — 64 с. — (Новое в жизни, науке, технике. Сер. «Медицина»; № 7).

ISBN 5-07-002025-0

25 к.

В сборник включен материал А. А. Болдырева «Горячее для мышц» (современные разработки экспериментальной биологии) и очерк И. П. Глазыриной «По следам одного открытия» (о работах известного ученого А. Т. Качугина).

Рассчитан на читателей, интересующихся достижениями современной биохимии и онкологии.

1903010000

ББК 28.072

ISBN 5-07-002025-0

© Издательство «Знание», 1991 г

А. А. БОЛДЫРЕВ,
доктор биологических наук, профессор

ГОРЮЧЕЕ ДЛЯ МЫШЦ

ПРЕДИСЛОВИЕ

Значение личности в развитии цивилизации бесспорно. Попробуйте представить себе, что Эварист Галуа не был убит на дуэли, Эйнштейна отчислили из гимназии и отправили в школу для умственно ограниченных подростков (как собирались), Фанни Каплан стреляла не в Ленина (а например, в Сталина)! Был ли бы при этом вокруг нас в точности тот же мир, что и сейчас? В разное время философы и социологи отводили различное место героям, возглавляющим народ, но никогда не отрицали их влияния. Особенно демонстративно это влияние в науке, где не только темпы развития, но и сама возможность (!) сделать то или иное открытие зависят от способа видения мира, присущего выдающимся творческим деятелям.

Действительно, история науки знает множество случаев того, когда одно и то же открытие, сделанное разными учеными, приводило их к различным следствиям. Так, известно, что дифференциальное исчисление было открыто более или менее одновременно и независимо Ньютоном и Лейбницем. Специалисты в области математики, однако, подчеркивают, что это явление было описано ими столь разными способами, что, если бы распространение получил вариант, предложенный Лейбницем, многие законы, доказанные с помощью этого аппарата, должны были иметь совершенно иной вид. Многие законы были бы опущены в ходе развития познания «по пути Лейбница». Возможно, были бы сформулированы закономерности, в настоящее время неизвестные...

Другой демонстративный пример — взаимоотношение видов, анализируемое Мальтусом и Дарвином: один увидел в нем кровавую закономерность выживания сильнейшего, а другой — материалистические законы эволюции, органически включающие человека в после-

довательную цепь событий, приводящих к возникновению и усложнению жизни.

Л. Н. Гумилев в своей книге «Этногенез и биосфера земли» (1989) выдвигает концепцию пассионарности как движущей силы развития цивилизации. Он говорит, что есть люди с ярко выраженной способностью к творчеству. Если инстинкт творчества развит у них сильнее, чем инстинкт самосохранения, — их творческий порыв не ограничивается консервативной боязнью или ленью души. Этих людей Л. Н. Гумилев называет пассионариями. Они присутствуют на любом этапе развития человечества, их накопление сопутствует (или способствует) взлету цивилизации. И мы имеем Рим периода расцвета или эпоху итальянского Возрождения. Таким образом, пассионарность есть залог воплощения чаяний и надежд человечества.

Характерно, что жажда творчества неостановима: пассионарии отличаются тем, что бросаются в пучину неизведанного часто наперекор здравому смыслу и во вред своему благополучию. В результате их деятельности сегодня мир таков, каков он есть — со всеми его бедами, опасностями и прекрасными примерами взлетов человеческого гения, научного предвидения и неожиданного применения достижений «чистой» науки.

Человечество, в ходе своего развития создало бесчисленное множество проблем. В то же время земляне накопили такой потенциал, который позволяет надеяться, что они будут успешно разрешены.

Нас всегда привлекает наука — и как залог разрешения настоящих и будущих кризисов цивилизации, и как источник информации, необходимой для гармонической связи человека с окружающим его миром, и как пример уникального свойства человеческого разума — способности познавать непознанное.

Последнее обстоятельство особенно привлекало автора в связи с тем, что на протяжении более четверти века на его глазах и при его участии развивалась одна из интригующих проблем естествознания, позволившая создать новые лекарственные соединения, регулирующие обмен веществ.

Путь познания, пройденный учеными, еще не закончен.

SERENDIPITY

Такого слова в русском языке нет. Но в Лондоне недалеко от Гайд-парка, на улице Bayswater Road, есть магазин под таким названием. Оно гарантирует, что вы не уйдете из этого магазина без покупки: на любой вкус там можно найти самые неожиданные вещи — от карандаша с зеркальцем на ручке до цветочных горшков, узор на которых зависит от характера и интенсивности освещения.

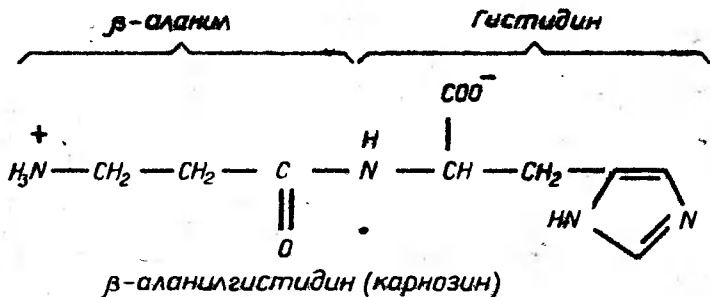
То, что вы ощущаете, озираясь среди товаров диковинных и необычных, и можно назвать этим словом — Serendipity. Пришло оно из персидской сказки «Три принца из Серендипа», один из героев которой обладал способностью неожиданно делать счастливые находки. Сказка старая, а слово возникло только в этом веке. В науке оно обозначает счастливую случайность, посещающую ученого, способного обратить на нее внимание. Так Флеминг открыл существование пенициллина, случайно увидев подавление роста колоний болезнетворных бактерий по неизвестной ему причине.

Таким же неожиданным было открытие, сделанное в 1900 году русским ученым В. С. Гулевиным, чему и посвящена эта книжка. Владимир Сергеевич Гулевич изучал взаимоотношение произвольного и энзиматического разложения мясного фарша при различных условиях.

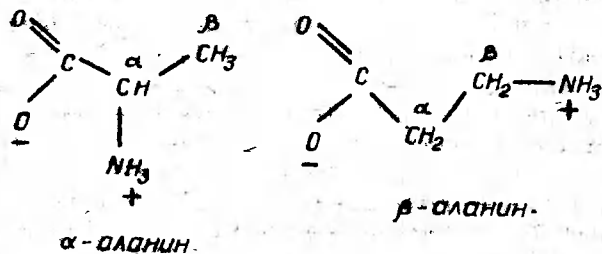
Произвольное разложение — это ведь просто гниение! А энзиматическое — гениальная догадка. Первый энзим — природный ускоритель химических процессов в живых организмах (уреаза) был выделен Дж. Самнером только четверть века спустя — в 1926 году.

Гулевич извлек из исследования природных катализаторов, обеспечивающих самопереваривание мяса, странный факт: при изучении продуктов распада в них постоянно обнаруживалось гораздо большее количество азота, чем в белках, выделенных из того же мясного фарша перед экспериментом. Исследователь сделал вывод: при изучении продуктов разложения мясного фарша обнаруживаются небелковые, азотсодержащие вещества, образующиеся в ходе переваривания или исходно присутствующие в мышечной ткани! Дальнейшие опыты показали, что лишь последнее предположение является справедливым. Из мышечного гомогената было

выделено неизвестное к тому времени соединение и установлена его структура. Оно было названо карнозином (carno, carnis — говядина).



Ученые обратили внимание: вещество оказалось выстроенным из двух природных аминокислот — гистидина и β-аланина, соединенных пептидной связью, такой же, какой соединяются аминокислоты в молекуле белка. Однако оно не является фрагментом молекулы белка, так как одна из аминокислот, β-аланин, ни в одну из известных белковых молекул не входит. В состав белка входит аналог β-аланина — α-аланин. Разница в строе-



нии этих аминокислот на первый взгляд небольшая: в одном случае аминокетильная группа присоединена к 1-му от карбоксильной группы (α) углеродному атому, во втором — к 2-му (β). Но результат впечатляющий! Дипептиды, состоящие из α-аминокислот, входящих в состав белка, легко разрушаются природными ферментами (их называют протеолитическими). Они разрывают пептидные связи между α-аминокислотами. Вследствие этого белки, которые мы потребляем с пищей, разрушаются в

желудочно-кишечном тракте до α-аминокислот, а те всасываются и используются для жизнедеятельности клеток и тканей. Если бы в состав белков входили β-аминокислоты, такие белки не могли бы перевариваться и использоваться как источник аминокислот. Так это и происходит с карнозином. То, что в его состав входит необычная (содержащая β-аминогруппу) аминокислота, делает его неуязвимым для протеолитических ферментов и сберегает для выполнения какой-то специальной задачи. Какой?

В истории науки часты случаи, когда открытие нового вещества существенно отстоит от времени установления его биологической функции. Для АТР этот период, например, составил около полувека. В случае с карнозином этот период составил более 80 лет.

Первая интригующая особенность в структуре карнозина, вызвождающая его из-под контроля протеолитических ферментов, уже позволяла предполагать для него какую-то важную биологическую функцию. Исследование распределения карнозина и его превращения в организме добавили уверенности, что это необычное и очень существенное для метаболизма соединение.

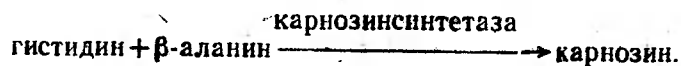
Многие ткани тестировали на присутствие карнозина. Он обнаруживался не в печени, селезенке, сердечной, почечной или мозговой ткани — нет, он обнаруживался только в скелетных мышцах! Точнее говоря, его можно было найти и в некоторых отделах мозга и сердца, но в следовых (ничтожных) количествах. А в скелетных мышцах многих животных его содержание достигало нескольких граммов на каждые 100 г сырого веса ткани. Карнозина в мышцах человека гораздо меньше. Тем не менее если принять средний вес человека за 60 кг и учесть, что на долю мышц приходится 40% веса, то получится, что в теле каждого взрослого человека имеется 25—50 г карнозина.

Почему он накапливается в мышцах? Потому ли что там нет ферментов, обеспечивающих его распад? Или потому что именно в мускулатуре есть условия для его образования? Ведь весь карнозин, обнаруживаемый в тканях, имеет эндогенное происхождение: он не получен с пищей извне, а образован внутри клеток. В обоих случаях преимущественное накопление карнозина в мышечной ткани свидетельствовало о специфической потребности мышц в этом дипептиде.

А тем временем проблема карнозина из плана статической биохимии (изучающей распределение химических соединений в органах и тканях) переместилась в область интересов динамической биохимии — науки, исследующей изменение ключевых компонентов метаболизма при выполнении жизненно важных функций.

В 1933 году скоропостижно скончался академик В. С. Гулевич. Его ученики продолжали разрабатывать идеи учителя в различных областях биологической химии. Исследования карнозиновой проблемы постепенно сконцентрировались на кафедре биохимии МГУ, организованной в 1939 году учеником Гулевича Сергеем Евгеньевичем Севериным.

В этот период были получены блестящие доказательства нужности карнозина для выполнения мышечной функции. Они были как подсмотрены у природы, так и воссозданы экспериментально. Обнаружилось, что карнозин не присутствует в мышцах изначально, для его образования из составляющих его аминокислот требуется фермент:



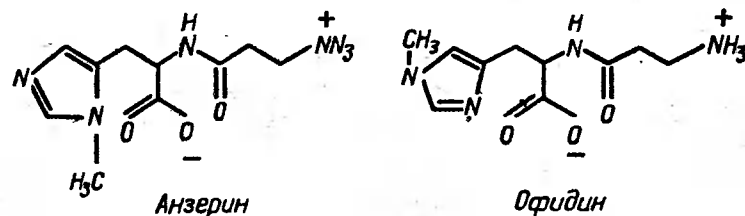
Любопытно, что этот фермент начинает работать в мышцах в момент, когда оформляются нервно-мышечные контакты и скелетные мышцы начинают подчиняться нервному контролю.

Дайте команду своей ноге согнуться в колене, а потом распрямиться. В этом движении участвуют группы мышц, совершающих сократительную работу в определенной последовательности и ритме, задаваемом нервными импульсами.

Какую же роль играет в работе карнозин? Какую-то играет, потому что экспериментальная перерезка нервного волокна обездвигивает соответствующую группу мышц; через несколько дней запасы карнозина в этих мышцах исчерпываются, причем они теряют способность синтезировать новые порции карнозина для поддержания мышечного уровня: пропало нервное влияние, прекратилась сократительная работа — отпала нужда в карнозине.

Изучение развития мышц в ходе взросления организма показало, что у некоторых животных (и у птиц) обнаруживается «близкий родственник», получающий

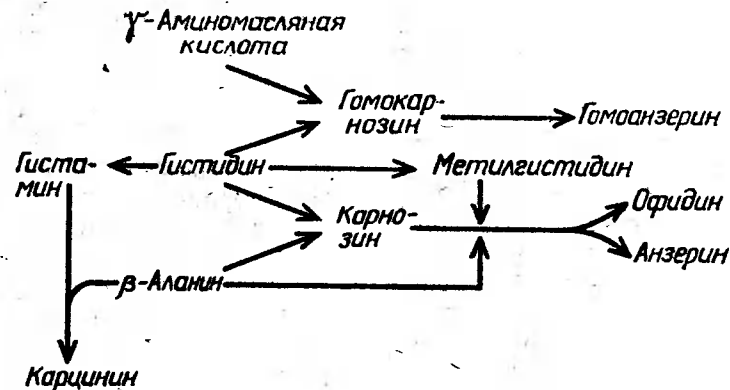
ся из карнозина в результате присоединения метильной группы к кольцевой части молекулы гистидина. В зависимости от положения метильной группы получается *анзерин* (обнаруженный в 1926 году у гуся *Anser anser* — откуда и название), или *офидин*, найденный к настоящему времени у китов, змей, дельфинов.



Был изучен обмен дипептидов в ходе взросления грачей. Выяснилось, что карнозин появляется из своих предшественников на стадии замыкания рефлекторной дуги и оформления нервной регуляции. При подготовке птицы к полету происходит усложнение нервного влияния. Как только птенец «встает на крыло», в его мышцах происходит превращение карнозина в анзерин. Когда птица приготовилась к полету, в ее мышцах появляется анзерин.

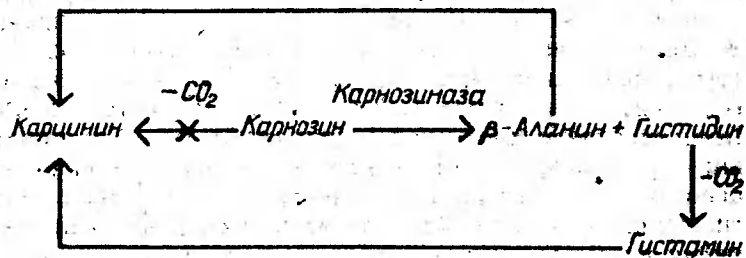
А может, наоборот: как только появляется анзерин, птица приобретает способность летать?

Как видите, загадок много. К 50-м годам — через полвека после открытия карнозина — семейство соединений, содержащих гистидин в качестве обязательного компонента, сильно разрослось:



Совсем недавно обнаружены ацетилированные производные гистидина, карнозина и анзерина. Причем оказалось, что они содержатся (и в большом количестве) в сердечной мышце.

Все дипептиды этой группы обнаруживаются только у позвоночных животных. Беспозвоночные содержат лишь их предшественники (гистидин, β -аланин, γ -аминомасляную кислоту) — то ли нет нужды для их образования, то ли нет условий (фермента) для их синтеза. Лишь одно исключение — карцинин — найдено в мышцах краба. Однако и оно подтверждает правило: карцинин образуется из гистамина (декарбоксилированный гистидин) и β -аланина и не может образоваться при декарбоксилировании карнозина.



30-е годы нашего века ознаменовались появлением разнообразных гипотез, стремящихся объяснить, зачем нужны дипептиды сокращающимся мышечным волокнам. Первая гипотеза была высказана Бейт Смитом в 1938 году. Карнозин способен связывать протоны, поддерживая нейтральный водородный показатель (pH) среды. Карнозин (как, впрочем, и анзерин) имеет показатель константы диссоциации (pK), характеризующий активность в области нейтральных значений pH. Это означает, что при физиологических условиях половина его молекул в растворе находится в соединении с протонами, а половина — в свободном состоянии. При защелачивании среды он будет высвобождать протоны, а при закислении — связывать их. Так, в присутствии карнозина или анзерина будет обеспечиваться нейтральная реакция среды, важная для протекания ферментативных реакций. Это объясняло как важность карнозина и анзерина для клетки, так и необходимость присутствия больших концентраций этих pH-статов (буферов)

Такое свойство исключительно важно для мышечной ткани, которая нуждается при выполнении работы в увеличенной энергии — АТР. А выработка АТР сопровождается появлением множества количества кислых продуктов. Основным источником АТР в мышцах является гликолиз, а основной продукт гликолиза — молочная кислота.

Протонирование карнозина (анзерина) можно считать конечным этапом гликолиза в мышечной ткани (это соответствует тому факту, что в других тканях молочная кислота в ходе гликолиза не накапливается, а окисляется до CO_2 и H_2O).

Вторая гипотеза возникла в начале 50-х годов в лаборатории японских авторов, работающих в медицинском департаменте частного университета в Токио. К этому времени выяснилось, что β -аланин входит в состав еще одного важного класса соединений — из него может быть получен кофермент, участвующий в обмене жирных кислот (кофермент А, Ко А), и оротовая кислота — необходимый компонент обмена нуклеиновых оснований. А гистидин при декарбоксилировании дает гистамин — важное биологически активное вещество, стимулирующее протекание воспалительных процессов. Поэтому-то С. Аонума и предположил, что дипептиды представляют собой запасную форму биологически активных веществ

Обе гипотезы красивы. Более того, ничто не мешает соединить их в одну — и биологическая роль карнозина ясна! Но в лаборатории академика С. Е. Северина уже был к этому времени накоплен обширный материал, не позволявший с этими предположениями согласиться

Во-первых, указанным способом нельзя объяснить, зачем из карнозина нужно получать анзерин, мало отличающийся по своей буферной емкости от карнозина. Во-вторых, сердечная мышца тоже нуждается в pH-буферах. Но почему в ней дипептиды ацетилированы? Ведь это снижает их буферную способность. Затем, непонятно, — как же использовать составные части дипептидов для метаболизма, если в мышцах фермента, расщепляющего карнозин (анзерин), нет, а выхода дипептидов из мышечных волокон ни при каких условиях добиться не удастся. Более того, почему же, если эти

соединения так полезны, в других тканях не только не накапливаются данные вещества, но и присутствует специальный фермент карнозиназа, препятствующий их накоплению? А в тех случаях, когда по какой-то причине этот фермент дефицитен, развивается тяжелая умственная отсталость — кретинизм...

Нет, не только этими неспецифическими свойствами должна объясняться биологическая роль дипептидов — она связана с каким-то специальным механизмом, представленным в мышцах и некоторых отделах головного мозга млекопитающих (там найден гомокарнозин), обонятельном тракте лягушки (карнозин), коже змей (офидин).

Так, случайное открытие нового класса веществ с неизвестной функцией, сделанное В. С. Гулевичем в начале века при сопоставлении баланса азота в разлагающемся мясном фарше, показало недостаточность современных знаний клеточного метаболизма. Ученые вполне обходились без карнозина и анзерина, описывая функционирование мышц, однако мышцы в природе не могли функционировать без этих соединений. Их присутствие помогало животным выдерживать экстремальные нагрузки. Так, в мышцах лососей, направляющихся на нерест вверх по течению дальневосточных рек, обнаруживается огромное количество анзерина. Путь этих рыб долог и труден: они преодолевают не только многокилометровые маршруты, но и 1—1,5-метровые водопады, стремясь достигнуть места нереста. Прибывая туда истощенными, похуевшими, с полуматерированными мышцами, они погибают сразу после нереста. В их мышцах к этому времени практически нет ни анзерина, ни карнозина.

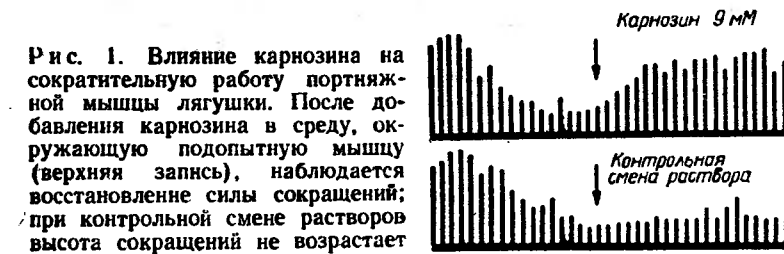
Читатель! С чего ты решил, что научная работа — это что-то вроде прогулок по цветущему саду: искал резеду, а наткнулся на куртину роз... Все равно приятно! Нет, наука — постоянная неудовлетворенность достигнутым, подогреваемая пониманием того, что недо-
стигнутое-то — serendipity!

Может быть, само разрушительное ощущение состоит в том, что ученые понимают ограниченность, неокончателность, незавершенность своего знания.

Эту фразу я часто слышу от академика С. Е. Северина, когда мы сталкиваемся с разочаровывающими нас результатами. Действительно, редко итог эксперимента может быть правильно предсказан. Так было, когда, анализируя распределение дипептидов в тканях на разных стадиях их развития, Северин пришел к убеждению, что эти вещества существенны для самой мышечной функции.

Что есть функция мышц? Сокращение. А если стимулировать сократительную работу изолированной мышцы при ритмическом раздражении нерва, то через определенное время мышца утомится — сила сокращений ослабеет и для их восстановления необходим отдых. Вот тут Северин и решил поставить опыт — простой, но дающий однозначный ответ: нужны ли дипептиды для выполнения сократительной функции мышц. То, что затем случилось, получило в научной литературе название феномена Северина. А вышло вот что. После добавления в среду карнозина в концентрации, равной той, что присуща мышце в природе — 200 мг% (200 мг на 100 г сырой ткани), буквально на глазах экспериментатора происходило восстановление силы мышечных сокращений и мышца начинала работать так, как она работала в начале эксперимента (рис. 1). Работа в этих условиях осуществлялась долго — мышца не нуждалась в отдыхе, карнозин заменял ей отдых!

Уже в последующих опытах выяснилось, почему для устранения утомления мышца нуждалась в добавочной порции карнозина — дополнительной к тому количеству, которое было в самой мышце исходно. Мы обнаружили, что утомление приводило к значительному истощению собственных запасов карнозина. Правда, он не



исчезал совершенно (к моменту истощающей мышечной нагрузки карнозин убывал на 25—30%), но этого уже было достаточно, чтобы перестать поддерживать сократимость.

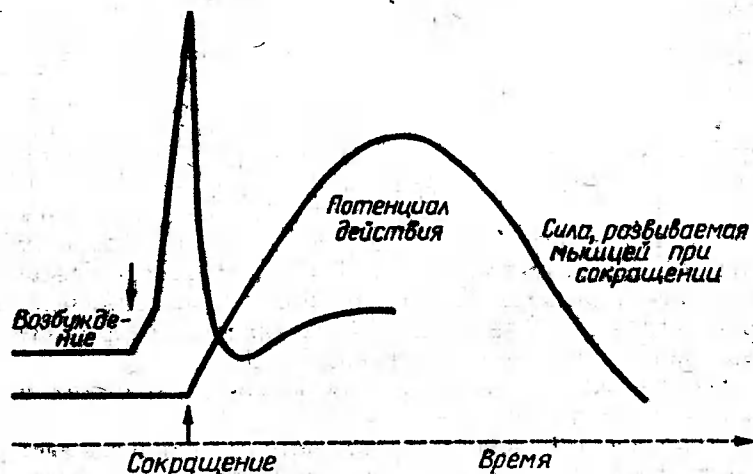
Вероятно, в мышце карнозин распределяется неравномерно и затрачивается в ходе осуществления работы в тех частях мышечной ткани, где наиболее активно протекают сократительные процессы. Действительно, наибольшие запасы карнозина обнаруживаются в той части мышечного волокна, где подходящий к нему нервный отросток образует нервно-мышечный контакт — синапс. Это было обнаружено в 1962—1963 годах сотрудником кафедры биохимии МГУ В. И. Телепневой. Здесь приходящий по нерву стимул заставляет мембрану мышечного волокна возбуждаться, а возбуждение этой мембраны от синапса распространяется в обоих направлениях к концам мышцы. Специальными механизмами волна возбуждения трансформируется в сократительную реакцию, которая начинается также в области синапса, а затем распространяется затухающей волной вслед за волной возбуждения. Основное мышечное усилие формируется в иннервируемой части мышечного волокна, при этом именно в ней обнаруживается основной запас карнозина. При денервации мышц параллельно с устранением двигательной активности содержание карнозина в них также уменьшается.

На что же тратится мышечный запас карнозина в ходе сократительной работы?

Ответ на этот вопрос важен потому, что позволяет понять причины длительной работоспособности и управлять ею. Конечно, это не тривиальный гидролиз до составных частей гистидина и β -аланина: мы помним, что мышечные волокна лишены карнозиныазы. Действительно, в ходе истощающей мышечной работы не удается обнаружить прироста продуктов гидролиза карнозина ни в самой мышце, ни в окружающем ее растворе. Не обнаруживается в окружающем растворе и сам карнозин — он исчезает из мышечных клеток, не появляясь во внеклеточной среде. Значит, данное вещество во что-то превращается в ходе обмена в сокращающемся мышечном волокне. Нет, не похож карнозин по функции на обычный pH-буфер. Да и сравнение его эффекта с эффектом разнообразных природных и синтетических буферов показал, что они не могут полностью воспроиз-

вести феномен Северина. Карнозин больше, чем буфер.

На этой стадии экспериментов мы приблизились впервые к формулировке новой гипотезы о биологической роли карнозина. Необходимо понять, на какую стадию мышечной функции действует карнозин, реализуя феномен Северина. Есть, в сущности, три разных уровня осуществления каждого сократительного цикла: 1) электрические процессы в возбуждающемся нерве; 2) собственно сократительная реакция мышцы; 3) стадия электрохимического сопряжения ЭМС — превращение процесса возбуждения в сократительную реакцию.



Очевидно, что первый уровень инициации сокращения не является объектом действия карнозина: он обнаруживается преимущественно не в нервных, а именно в мышечных клетках. Однако оказалось, что и сократительный процесс сам по себе не представляет собой ту реакцию, которая более эффективно осуществляется в присутствии карнозина. Это последнее утверждение легко проверить, если использовать в опытах мышечные волокна, вымоченные в глицерине. Такие волокна теряют способность реагировать на внешние стимулы, но способны сокращаться в ответ на внесение в среду ионов Ca^{2+} и АТФ и расслабляться при замене кальция на магний. Это сокращение похоже на естественное: такую модель часто используют для изучения свойств со-

кратительного аппарата. Опыты показали, что на саму сократительную способность мышц ни карнозин, ни ан-зерин влияния не оказывают. Значит?

Значит, электромеханическое сопряжение и его главная часть — нервно-мышечный контакт, синапс. Процессы, происходящие в нервно-мышечном синапсе, невзирая на его маленький объем, очень сложны. Основы их изучения заложили в 20-х годах XX века опыты двух независимых школ физиологов — западноевропейской (в Австро-Венгрии) и восточноевропейской (в России). Основа этого невольного и неудачного для отечественной науки соперничества — сочетание незаслуженной удачи и систематического поиска. Удача заключалась в гениальном предвидении, когда ученый желаемое принял за действительное и заставил остальной научный мир поверить в свою правоту. А систематический поиск дал ответ на тот же вопрос — ответ более убедительный и однозначный. Он и опубликован был несколько ранее, но в малоизвестных мировой науке трудах Казанского университета. По этой причине получившим резонанс (хотя и плохо воспроизводимым, как оказалось впоследствии) опытам, опубликованным в хорошо известных научных журналах, в 1936 году была присвоена Нобелевская премия по физиологии и медицине. История столкнула в негласном соперничестве австрийца Отто Леви и русского А. Ф. Самойлова.

В чем же суть дела?

Исторически сложилось так, что изучение синаптических контактов проводилось физиологами на тех объектах, где передача возбуждения осуществлялась электрическим путем: для того чтобы возбуждающий импульс «перескочил» с одной клетки на другую, его напряжение должно было быть достаточным для так называемого порогового уровня, при котором происходит то, что в технике носит название пробоя, — как между обкладками конденсатора. Так и было сформулировано еще в самом начале XX века: при передаче возбуждения с нерва на нерв или с нерва на мышцу пороговый импульс должен «проскочить» через межсинаптическую щель. Так считали все — от знаменитого сэра Дж. Эклза до рядового студента, изучающего медицину в 10—20-х годах нашего столетия. Поэтому мнение тех ученых, которые высказывались в пользу возмож-

ности других механизмов передачи возбуждения, воспринимались скептически.

В этих условиях О. Леви задумал и поставил (1921) свой знаменитый эксперимент, который должен был доказать химическую природу передачи возбуждения с вагусного нерва лягушки на сердечную мышцу. Давно известно, что раздражение указанного нерва приводит к быстрой остановке сердца. Именно по этой причине у боксеров запрещены удары в солнечное сплетение, также иннервируемое отростками этого нерва. Когда в 1960 году в увлекательном автобиографическом очерке о своей жизни Леви вспоминал об этой работе, он рассказывал следующее. Идея проверить, не является ли какое-то химическое соединение посредником между нервом и мышцей, возникла у него еще в 1903 году, когда он работал в Кембридже. Но было много срочной работы, и он забыл об этих предположениях до тех пор, пока идея не возвратилась к нему в одну из пасхальных ночей 1920 года. Он увидел во сне и то, как надо поставить эксперимент, и то, что должно получиться. Леви увидел во сне себя самого стоящим у стола, перед ним — препарат сердца лягушки с сохраненной вагусной иннервацией, надетый на канюлю. Сердце автоматически сокращается. Он замыкает электрическую цепь, раздражая вагус, — и сердце замедляет работу. Вот оно уже остановилось. Он осторожно отсасывает содержимое канюли и переносит на соседнюю установку — и сокращения сердца другой лягушки точно так же слабеют и замедляются.

И это происходит под влиянием жидкости из сердца той лягушки, которое перестало сокращаться от вагусного торможения? Вот именно! Химический агент, выделяющийся при раздражении нерва, передает информацию (является медиатором, посредником) на работающую мышцу. Оставалось проснуться и поставить опыт наяву!

Жаль только, что наяву опыты получались гораздо хуже, чем во сне. Точнее, они то получались, то нет. Даже лучшие по своим результатам записи экспериментальных кривых выглядели далеко не убедительными, и статью О. Леви с трудом приняли к публикации. Более того, уже осенью 1921 года стали поступать сведения о невозпроизводимости этого эффекта. Электрофизиолог Р. Кан в Праге заинтересовался этим фено-

478070

меном и усовершенствовал схему эксперимента. Теперь установка выглядела так, как изображено у нас на рисунке 2. Любопытно, однако, что опыты к весне получались, а осенью эффект пропадал снова. Это вызывало опасения, так как весенние лягушки обычно мало пригодны для экспериментов. Они демонстрируют нестандартные, а иногда и парадоксальные ответы, поэтому физиологи предпочитают опыты осенью. Только к 1926 году Леви совместно с Навратилом начал получать более или менее безотказно вагусный эффект на соседнее сердце — в присутствии растительного алкалоида эзерина. Поскольку было известно, что эзерин является ингибитором фермента, разрушающего ацетилхолин, было предположение, что этот последний и яв-

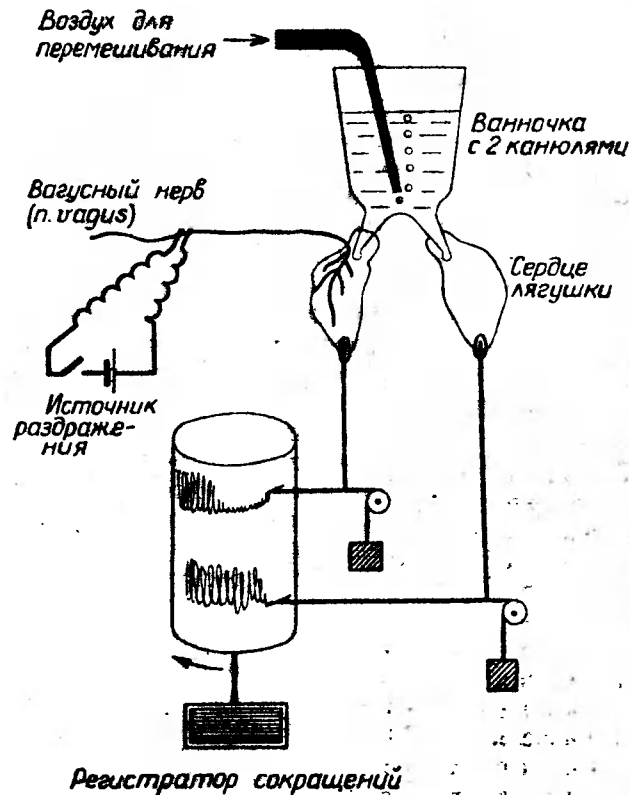


Рис. 2. Усовершенствованная схема эксперимента Отто Леви

ляется вагусным веществом, выделяющимся при раздражении нерва и передающим мышце его влияние.

Сегодня, когда опыт Отто Леви входит в мировые руководства по физиологии, но не всегда проводится в присутствии эзерина, даже странно представить, как он мог получиться в его отсутствие: ведь вагусный нерв содержит как тормозящие, так и возбуждающие волокна (последние выделяют при раздражении другой медиатор — адреналин). Холинэстераза, разрушающая ацетилхолин, содержится не только в мышечных и нервных волокнах, но и в плазме крови. Стоит недостаточно тщательно отмыть сердце от крови — и эффекта не будет. Видимо, важную роль в успехе сыграл случай — опыты ставились весной, когда у лягушек холинэргическая (стимулирующая), а также то, что О. Леви охлаждал препараты до температуры ниже комнатной. Это снижало активность разрушающего ацетилхолин фермента. Но решающим условием успеха была уверенность автора в своей правоте. Так, друг Леви француз Зенон Бак писал в своих воспоминаниях, что еще в 1917 году Леон Ашер проводил опыты тем же методом, что и Леви, и всегда получал отрицательный результат. До 1926 года он отрицал опыты Леви и вызывал его на энергичную полемику. Леви пригласили в Стокгольм для публичной демонстрации своих экспериментов на Международном физиологическом конгрессе. Результаты убедили не всех присутствующих. Однако Леви заявил, что он удовлетворен поставленными опытами.

Тем не менее когда в 1936 году было вынесено решение о присуждении Леви Нобелевской премии по физиологии и медицине (совместно с Г. Дейлом), он хотел от нее отказаться. Только друзья убедили его не делать этого, мотивируя тем, что в целом им действительно верно предсказана оправдавшаяся затем картина нервно-мышечной передачи.

А что же Самойлов? Судьба обделила его заслуженным вниманием, и напрасно. В экспериментах русского исследователя в 1920—1924 годах ответ на тот же вопрос был сформулирован безукоризненно. А. Ф. Самойлов изучал длительность задержки — времени, проходящего между подачей возбуждения на нерв и началом сокращения мышцы.

Было обнаружено, что с изменением температуры на 10° длительность задержки при проведении импульса по нерву изменяется в 1,54 раза, а при его переходе через синапс — в 2 раза. А это свидетельствует: в основе передачи возбуждения по нерву лежат физические процессы, а через синапс — химические!

Самойлов писал: «Везде, где нет слияния между пограничными клетками, а где процесс возбуждения должен перейти с одной клетки на другую... мы поймем особенности передачи возбуждения и потерю во времени, и односторонность передачи, и суммирование, и др., если примем, что из двух соприкасающихся клеток одна выработала в себе способность выделять раздражающее вещество, а другая — реагировать на это вещество».

В этих реакциях должен быть «замешан» карнозин. Недаром есть бросающееся в глаза сходство между строением его молекулы и молекулы ацетилхолина (рис. 3).

Было соблазнительно связать эффект карнозина и его «родственников» с холинэргическими мембранными механизмами, протекающими при трансформации возбуждения с нерва на мышцу. Тут обнаружили, что те отделы мозга, в которых выявляется карнозин или гомокарнозин, также являются холинэргическими. Клетки эпителия кожи земноводных тоже чувствительны к ацетилхолину. Перед учеными открывалась магистральная

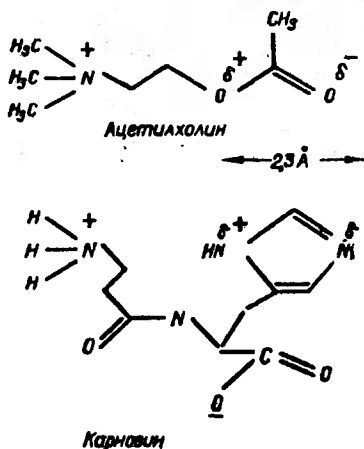


Рис. 3. Структурные формулы ацетилхолина и карнозина

дорога изучения биологической роли карнозина в холинэргических мембранных системах.

Возникали вопросы: на каких стадиях передачи возбуждения он участвует, является ли медиатором или регулирует чувствительность к ацетилхолину, почему именно с этим типом возбудимых мембран он связан, а не с другими системами, где медиатором выступает серотонин, γ-аминомасляная кислота или другие вещества? Словом, непаханое поле проблем.

МАГИСТРАЛЬНЫЙ ТУПИК

Дальнейшие исследования биологической роли карнозина напоминали езду на третбане: быстро вращаются педали, спицы колес сливаются в сплошной круг, велосипедисту некогда вытереть пот со лба, а пейзаж вокруг остается неизменным — труд не превращается в результат. Мы работали страшно много, как говорят, запоем. Придумывали новые параметры, которые бы позволяли охарактеризовать разные этапы электромеханического сопряжения. Были привлечены к проблеме новые люди из далеких естественных областей: одни собирали самодельные чувствительные измерители слабых сигналов, рождающихся в возбужденной мышце, другие ухитрялись комбинировать многоканальные регистраторы, снимающие информацию с клеток нервно-мышечного препарата в ходе его ритмического раздражения, а третьи просто приезжали к нам в лабораторию после своей обычной работы и пытались объяснить наши ошибки с позиции собственного опыта. Александр Лебедев, Вячеслав Казак, Валерий Петухов, Всеволод Ткачук, Ольга Лопина — всех нас объединяла не только готовность потратить сколь угодно много времени в попытке найти объяснение феномена Северина, но и неисчерпаемое остроумие наших безрезультативных объяснений. В комнате 146 на кафедре биохимии биологического факультета МГУ допоздна горел свет...

Мозговая атака была бесплодной. И сам С. Е. Северин, уходя с кафедры поздно вечером, заходил на свет нашей комнаты, и мы с унынием сообщали ему о своем бессилии.

Как объяснить, что, действуя на целый структурированный орган — на клеточном уровне, — карнозин оказывается могучим стимулятором мышечной работы,

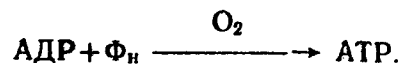
но при переходе к более простым моделям теряет свою эффективность. Я уже говорил, что сам сократительный механизм никак не реагировал на присутствие этого дипептида. Точно так же и трансформация возбуждения в синапсе, и возникновение потенциала действия на мышечной мембране карнозином не изменялись. Более того, реакции, когда мышца вырабатывает биологический вид энергии для оплаты сократительной работы, АТР в оптимальных условиях на добавление карнозин не реагировал.

И тут Сергей Евгеньевич Северин предположил: но ведь карнозин тоже влияет только на утомленную мышцу. Попробуем прилить раствор с карнозином к свежему, работоспособному препарату!

Аспирант Саша Лебедев приступил к этим опытам. Они послужили первым стимулом для утверждения, что в стационарном состоянии мышечная система не нуждается в добавленном извне карнозине: мускул надо чем-то испортить, например утомить. И тогда карнозин подействует.

Вот когда стала понятна убыль карнозина в мышце совершающей работу: свежей карнозин не нужен, потому что его «навалом» и так! Утомление мышцы — это и истощение в ней запасов карнозина. На этом этапе его добавка помогает устранить утомление.

И тут С. Е. Северин вспомнил об экспериментах, которые лет десять назад проводила одна из его ближайших сотрудниц — Нина Павловна Мешкова. Она вместе со своими китайскими аспирантами (в 50-е годы в МГУ было много аспирантов и студентов из Китая) выделяла митохондрии — внутриклеточные органеллы, ответственные за окисление субстратов обмена веществ, на выработку АТР в процессе поглощения кислорода. Они измеряли убыль субстратов окисления, потребление O_2 и прирост АТР. На каждый атом использованного кислорода происходило образование 2—3 молекулы АТФ:



Соотношение АТР/О (или, проще, Р/О) характеризовало эффективность окислительного процесса. В опытах было обнаружено, что ни карнозин, ни анзерин (даже в очень высоких концентрациях) не оказывали влия-

ния на величину Р/О. Но только до тех пор, пока экспериментаторы имели дело с нормальными (неповрежденными) митохондриями.

Надо учесть, что митохондрии очень «хрупкие» структуры: при хранении они портятся, теряют способность к образованию АТР при окислении субстратов. Наступает разобщение окисления и фосфорилирования АТР — величина Р/О снижается. Вот тут-то и проявлялся эффект дипептидов: и карнозин, и анзерин, если их добавить в среду хранения митохондрий, препятствовали их старению, замедляли снижение Р/О, сохраняли способность этих органелл образовывать АТР.

Мешкова предположила, что карнозин выступает посредником в реакции переноса фосфата на аденозиндифосфат, «репарнруя» дыхательную систему митохондрий. Она много сил отдала разработке этого направления.

Мы провели аналогию с другой системой, которая осуществляет противоположную реакцию — гидролизует АТР, используя энергию, аденозинтрифосфата для транспорта ионов Na и K через мышечную мембрану. Фермент, осуществляющий эту реакцию, называется Na , K -активируемая аденозинтрифосфатфосфогидролаза (сокращенно Na , K -АТРаза). В результате функционирования фермента клетки накапливают ионы калия и освобождаются от натрия. Это и позволяет создавать возбуждающий потенциал на клеточной мембране. С каждым потенциалом клетка приобретает все больше натрия и теряет все больше калия и утомляется; Na , K -АТРаза восстанавливает исходное состояние и препятствует утомлению.

И в этой системе карнозин и анзерин повели себя аналогично тому, что было обнаружено ранее. Они практически не влияли на активность фермента в нормальных условиях, но стоило «испортить» его понижением температуры, как они вступали в действие.

При этом во всех контрольных экспериментах мы для сравнения использовали различные буферы рН. Кислотность среды при этом была стабильной, а мы могли выявлять специфический эффект дипептидов. Так что уж о рН-буферном их действии говорить не приходилось. Этой ошибки мы избежали. А вот более простую, но совсем не безобидную, оплошность, которая и завела нас в тупик, мы сделали. Стали сравнивать

действие карнозина и анзерина с действием его структурных предшественников: гистидина, имидазола, β - и α -аланина.

Гистидин и оба аланина оказались практически бесполезными в осуществлении эффектов, присущих дипептидам, — ни по отдельности, ни применяемые совместно. Но имидазол! Он действовал иногда даже сильнее карнозина. Если вводить его в той же концентрации, что и карнозин, в раствор, окружающий утомленную мышцу, он повышает мышечную работоспособность в гораздо большей степени, чем карнозин. Мы были и поражены и озадачены одновременно — ведь имидазол как индивидуальное вещество не обнаруживается в тканях животных. Он является одним из продуктов метаболизма растений и микроорганизмов, причем не каждый вид способен образовывать гистидин (для многих из них он является незаменимой аминокислотой). Известно, что имидазольное кольцо входит составной частью в структуру некоторых лекарственных препаратов (в частности, санорина или галазолина), которые мы используем в борьбе с насморком. Они имеют в своем составе имидазольное кольцо. При попадании препарата на слизистую носоглотки наблюдается сокращение гладких мышц слизистой и освобождение носового прохода для тока воздуха.

В лабораторных условиях имидазол сам по себе также вызывал контрактуру гладких и смешанных по своей функции мышц. Контрактура была непродолжительна по времени, после чего мышца спонтанно расслаблялась (точно так же кратковременным является и эффект галазолина и других препаратов. Люди, использующие их часто, знают об этом).

Время, в течение которого мы проводили эксперименты, совпало с ограничениями возможностей для валютных закупок реактивов за рубежом. Дешевого имидазола было в лаборатории сколько угодно. А дорогих карнозина и анзерина не хватало даже для сравнительных экспериментов. Что же делать: тратить время на то, чтобы получать дипептиды препаративно (метод, разработанный В. С. Гулевиным и С. Е. Севериным, был безотказен, но трудоемок), или проводить эксперименты с имидазолом, воспроизводящим эффект карнозина в качестве его более простой модели? Конечно, продолжать, решили мы.

Нас не останавливало то, что имидазол был эффективен даже при меньших концентрациях, чем карнозин, что он не присущ животным тканям, как и кофеин, эрготионеин (соединение, похожее на карнозин по структуре, обладающее выраженной биологической активностью и обнаруживаемое в грибах и низших растениях) и целый ряд химических лекарственных препаратов, о которых известно, что они модифицируют обмен веществ, но не являются природными.

Не смущало на первых порах и то, что фаза подъема мышечной работы при внесении в среду имидазола менялась понижением мышечной активности, после чего работоспособность уже нельзя было восстановить ничем, даже длительным отдыхом. Мы установили, что в основе действия имидазола лежит целый ряд мембранных эффектов.

Имидазол увеличивал фоновую (спонтанную) электрическую активность синапсов, облегчал формирование возбуждающего потенциала и сам вызывал деполяризацию мембраны. Одновременно он устранял парализующее действие кураре, но делал расслабленную гладкую мышцу нечувствительной к действию других возбуждающих факторов. Словом, потратив столько времени на изучение механизма карнозинового эффекта, заменяя карнозин имидазолом, мы пришли к выводу, что действуют они совершенно разными путями.

Во всяком случае, утомление, наступающее после действия имидазола, было уже необратимо.

А мы-то думали, что, заменяя карнозин химически более простым имидазолом, мы упрощаем задачу исследования. Нет, не зря природа «привесила» к имидазольному кольцу дополнительные структуры, сделав из двух соединений, которые сами по себе малоактивны (гистидина и β -аланина), уникальную молекулу, механизм действия которой еще предстояло разгадать. Но для этого надо было вернуться назад и проанализировать накопленный материал. Надо было найти ту точку, от которой поворот в исследовании лишил нас правильного направления и завел в область, которая себя исчерпала.

В 70-е годы в проблеме биологической роли гистидинсодержащих дипептидов наступило затишье. Как видно сейчас, это было затишье перед взлетом. Тогда я был разочарован ходом исследований и приостановил

их В 1976 году я получил приглашение участвовать в X Международном биохимическом конгрессе в Гамбурге и решил использовать свое выступление для подведения итогов карнозиновой эпопеи. Там я познакомился с японским исследователем Кинеширо Нагаи, с которым мы обменялись научными новостями в этой области. Наши данные о мембранных эффектах карнозина были почти неизвестны японским ученым.

В свою очередь, данные японских специалистов были почти неизвестны нам. А они были весьма интересны. К. Нагаи обнаружил, что карнозин способствует затягиванию ран и образованию грануляционной ткани (молодых клеток, заменяющих эпителиальную ткань на первых этапах репарации кожи). Он предотвращал некротические изменения, снижал воспалительную и аллергическую реакции, укорачивал время заживления. Поскольку К. Нагаи работал на кафедре физиологии зубоврачебного факультета университета в Токио, он предложил использовать карнозин для ускорения репарации ткани после удаления зубов. Он показал мне впечатляющие фотографии, на которых продемонстрирован карнозиновый эффект. Мы обменялись адресами и договорились обмениваться информацией.

Поездка в Гамбург была для меня интересна. До мелочей помню поздний вечер, когда, уложив чемодан, вышел прогуляться вокруг озера в центральной части города и еще издали увидел несколько человек, дожидаящихся у светофора зеленого света, чтобы перейти улицу. Они были дисциплинированы как многие немцы, хотя, подойдя ближе, я услышал: они сетовали, что нужный свет никак не загорается! А светофор был из тех недавно введенных в Европе полуавтоматов, которые зажигаются после нажатия кнопки пешеходом: нет желающих перейти — он пропускает машины. Подойдя к столбу, я нажал кнопку и через 5 секунд вспыхнул разрешающий сигнал... И почему-то почувствовал, что только что произошедшая сцена имеет какую-то аналогию с механизмом действия карнозина. Но это чувство угасло: впереди был самолет в Москву, отчет о поездке и гора дел в лаборатории.

Отчет, как всегда, я писал в самолете; систематизировал впечатления от докладов, дискуссий. Наткнувшись на данные Нагаи об противовоспалительном эффекте карнозина, я вспомнил вчерашнее ощущение у перехода

и постарался проанализировать его. Ночь, длинная прямая улица, красный огонь светофора в перспективе. Светофор и перед ним ожидающая перехода группа людей. Но разрешения нет, разрешение на переход они должны обеспечить себе сами. Надо нажать на кнопку, и красный свет сменится зеленым. Светофор... Я пытался понять, при чем здесь карнозин... И не смог этого сделать.

Прошло пять лет, в течение которых мы не поставили ни одного эксперимента с карнозином.

Однажды мой сотрудник Александр Михайлович Рубцов сообщил мне, что его друг биофизик Дупин (тоже Александр Михайлович) хотел бы перейти к нам работать. Он готов перейти в университет из Академии наук СССР даже на меньшую зарплату. Заведующий кафедрой биохимии академик С. Е. Северин дал согласие, и встал вопрос: какую проблему поручить новому сотруднику? Так пришел черед вернуться к проблеме карнозина, к выяснению сути его эффекта. Вместе с С. Е. Севериным мы обратились к опытам, где было показано, что карнозин не оказывает заметного влияния на работу свежего (неутомленного) мышечного препарата, он не проявляет действия на системы, лишенные мембранной организации, а на клеточную мембрану оказывает выраженный эффект, если ее функция повреждена каким-либо воздействием. То есть присутствие карнозина сберегает мембраны от порчи, разрешает им нормально функционировать, а испорченную мембрану может восстановить.

Значит, надо испортить мембрану каким-либо способом, дабы нарушить работу составляющих ее компонентов (проще всего зарегистрировать это по инактивации мембранных ферментов), а затем попробовать залечить такую мембрану карнозином. Или портить ее в присутствии карнозина и определить, будет ли он препятствовать порче. А способ порчи мы выбрали такой, который является универсальным для мембран всех клеток и тканей, — взаимодействие с активированным кислородом, которое приводит к образованию промежуточных свободнорадикальных продуктов и перекисных (в больших концентрациях, ядовитых для клеток) соединений, которые накапливаются при воспалительных, аллергических, гнойных реакциях, в ходе многих заболеваний, а также и в результате действия разных видов хими-

зирующей раднации (от ультрафиолетового света до рентгеновского облучения). Эту задачу мы и поставили перед А. М. Дупиным. А в 1987 году он уже защитил кандидатскую диссертацию, в которой описывал антиоксидантный эффект карнозина, защищающий биомембраны от повреждений, вызываемых активными формами кислорода и промежуточными продуктами перекисного окисления мембранных липидов.

И только тогда я вспомнил, как десять лет назад в ночном Гамбурге перед запрещающим светофором пытался интуитивно сформулировать, в чем состоит биологический эффект карнозина. Он заключается в том, что карнозин удерживает компоненты мембраны в состоянии, необходимом для функционирования. И если его эффект устраняется, мембрана становится такой же разупорядоченной, как людская очередь, которая только что спокойно ожидала зеленого света, а теперь вразнобой спешит пересечь улицу.

Итак, карнозин — антиоксидант, предохраняющий клеточные структуры от перекисных процессов, а клеточные мембраны — от перекисных продуктов. Это мы продемонстрировали в эксперименте. Но так ли происходит в жизни клетки? Какова в ней роль карнозина? И роль перекисных процессов? И нужны ли клетке антиоксиданты? Карнозин — один из многих такого рода соединений. Или единственный и специфичный?

Хотя к пониманию антиоксидантного действия карнозина мы пришли довольно логично и независимо от кого бы то ни было, нельзя сказать, что у нас не было предшественников. Так, за несколько лет до наших исследований Е. А. Нейфах, измеряя резистентность (устойчивость) тканевых гомогенатов к окислению, обнаружил одну закономерность: мышечные гомогенаты обладали наименьшим запасом известных природных антиоксидантов и одновременно наибольшим запасом прочности. Зная из наших опытов о специфическом экстрактивном составе скелетных мышц (наличие в них карнозина и анзерина), Е. А. Нейфах предположил, что эти дипептиды восстанавливают способность природных антиоксидантов защищать биологические структуры от повреждений. К сожалению, дальше предположений дело не пошло. А жаль. В ходе этих опытов собственная антиоксидантная активность дипептидов была бы обнаружена раньше...

Ни одно (почти) из крупных открытий в науке и технике не делалось на пустом месте. Даже современные вертолеты и скафандры водолазов находят свои прообразы в чертежах Леонардо да Винчи. Любопытный вопрос: оказали ли эти чертежи воздействие на развитие науки или эти аппараты изобретались многократно и независимо?

Здесь я хочу сказать слова благодарности в адрес Евгения Александровича Нейфаха: его идея поставила новые вопросы и стимулировала поиск. В специальных изящных экспериментах Н. А. Горбунов и А. Н. Тюрин показали, что опосредованным действием карнозин не обладает — он не способен регенерировать природные антиоксиданты токоферолы, окисляющие в ходе осуществления своего защитного действия.

ПОЛЬЗА И ВРЕД ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ

Принято считать, что развитие всех форм жизни на планете проходило через ряд катаклизмов, когда лишь случайность уберегала ее от катастрофы. Так, последняя по времени экологическая катастрофа в принципе почти преодолена (в развитых странах) благодаря специальному финансированию на разработку не загрязняющих природу технологий. Предыдущей стадией, когда первобытные люди оказались у края пропасти, было вымирание мамонтов, этих «ходячих кладовых» мяса. Зарождающееся человечество находчиво перешло в тот период от охоты к земледелию и скотоводству. Но может быть, самым рискованным, полагают ученые, был тот далекий период развития Земли, когда бурное распространение зеленых растений во влажной и теплой, насыщенной двуокисью углерода атмосфере тех времен привело к отравлению этой атмосферы сильным окислителем — кислородом. И тут эффектным объяснением того, как живые системы избежали гибели в ядовитой атмосфере O_2 , обычно приводят способность живого к направленной эволюции: возникли формы жизни с окислительным метаболизмом, которые использовали конечные продукты анаэробного обмена, чтобы окислить их до химически инертных веществ (CO_2 и H_2O) при участии кислорода воздуха, получая при этом во много раз большее количество биологической энергии. Но это и правда и неправда!

Как это неправда? Ведь окислительные реакции представляют собой отщепление водорода — это знает любой школьник. Он же знает, что водород, смешанный с кислородом, представляет собой гремучий газ. Поднеси к нему спичку — он горит со взрывом, а в результате реакции образуются CO_2 и капельки воды.

Но как же правда, если, чтобы компоненты гремучего газа вступили в реакцию, к ним надо поднести спичку? Да это верно: энергетический порог для проявления окислительной способности молекулярного кислорода очень высок. В сущности, обычный кислород довольно инертное соединение — для того чтобы обеспечить возможность его включения в окислительный метаболизм клетки, его надо активировать. В неживой природе это происходит при таких атмосферных явлениях, как сильное ультрафиолетовое облучение или электрические разряды. Образуются так называемые активные формы кислорода — синглетный кислород, супероксиданионы и ряд других короткоживущих продуктов. Когда в воздухе после грозы возникает ощущение свежести, его создают именно эти быстрораспадающиеся формы активированного кислорода, такого «невкусного», «пресного» в стабильной, молекулярной, форме.

Образно говоря, в наших клетках и тканях тоже «пахнет озоном»: в них существуют специальные механизмы активации молекулярного кислорода, потребляемого нами из атмосферы при дыхании. Эти механизмы реализуются с помощью специальных ферментов и часто в тех же компартментах клетки и даже непосредственно в активном центре фермента, где происходит активация молекулярного кислорода, происходит и его взаимодействие с реагирующими веществами, и реакция завершается образованием конечных (неопасных для клетки) соединений.

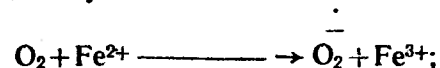
Это оправданная предосторожность: вырвавшись «на свободу», активные (свободнорадикальные) формы кислорода могут натворить много бед — ведь недаром одним из существенных механизмов радиационного повреждения тканей является образование высокореакционных свободнорадикальных продуктов, обладающих способностью повреждать клеточные мембранные структуры. Особая их опасность заключается в том, что они вступают в цепные реакции, которые трудно остановить. Для повышения надежности (устойчивости) клеток и тканей

против неуправляемых окислительных процессов имеется большое количество химических соединений, подавляющих реакционную способность активных форм кислорода, играющих роль антиоксидантов.

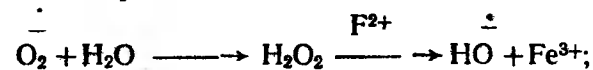
Важность антиоксидантов в клетке именно тем и подтверждается, что этих веществ много, причем способы, которыми они пользуются, чтобы потушить активность свободнорадикальных продуктов, разнообразны. Схематически окислительные процессы, в которых может неуправляемо участвовать активированный кисло-

род (изображаемый в виде супероксид-аниона, O_2^-), выглядят следующим образом:

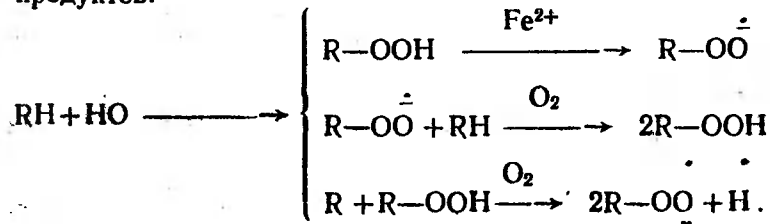
1) получается он чаще всего в результате взаимодействия обычного кислорода с металлом переменной валентности, доступнее всего — Fe^{2+}



2) далее активный кислород в водной среде может превращаться в перекись водорода, которая дает активированные гидроксилы:



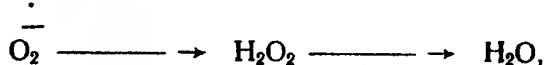
3) активированный гидроксил атакует по двойным (ненасыщенным) связям все соединения, их содержащие, особенно успешно те, что имеют сопряженные двойные связи: при этом образуется разветвленная цепь высокореакционноспособных свободнорадикальных продуктов:



Наиболее уязвимой мишенью для действия O_2 являются полиненасыщенные жирные кислоты, как свободные (но их в клетках мало), так и в составе липидов, главным образом в биологических мембранах. Промежуточные продукты, образующиеся в ходе их окис-

ления, являются перекисными (содержат группы —O—O— или O—OH). Поэтому процесс получил название перекисного окисления, а его цепной, неостановимый характер особенно опасен, так как образование даже промежуточных продуктов, подобных изображенным выше, сильно нарушает целостность мембраны, повышает ее проницаемость для разных соединений, являющихся для клетки «нежданными гостями». А уж, конечно, продукты перекисного окисления липидов, образующиеся на заключительных стадиях, делают мембрану вообще непригодной для выполнения своих функций: они «сшивают» между собой отдельные молекулы мембранной структуры, делая ее негибкой, нечувствительной к внешним сигналам и неспособной создавать условия для функционирования мембранных переносчиков и ферментов. Часть важных компонентов покидает мембрану. Все это приводит к неадекватным реакциям клетки: из нормальной, здоровой она превращается в больную.

Действительно, многие болезни сопровождаются активацией перекисного окисления, а многие являются результатом утраты клеточного контроля за этим процессом. Вот почему в тканях создается такой «запас» прочности в виде целого набора антиоксидантов. Первые этапы перекисного окисления протекают в водной фазе, где для его регуляции нужны гидрофильные соединения. Примером таких веществ является глутатион — он взаимодействует с HO^\cdot . Специальные ферменты дисмутаза и пероксидазы ускоряют превращения



убирая из среды супероксидные радикалы.

Если эта реакция не успела «потушить» все молекулы O_2^\cdot и процесс перекинулся в гидрофобную фазу, с промежуточными соединениями (гидроперекисями) взаимодействует, нейтрализуя их, гидрофобный α -токоферол.

Таким же образом действуют стероидные гормоны, витамин С и многие другие биологически активные соединения.

На первый взгляд удивительно даже, как это, не смотря на такую множественную антиоксидантную защиту, перекисные процессы вообще могут иметь место

в клетке! Тем не менее они протекают не только при патологиях, а важны и для нормально развивающихся тканей. И это объясняется важной ролью промежуточных продуктов, которые могут в ходе перекисного процесса образоваться.

Изрядная доля жирных кислот, входящих в состав мембранных липидов, представлена сильно ненасыщенной арахидоновой кислотой — ее молекула содержит

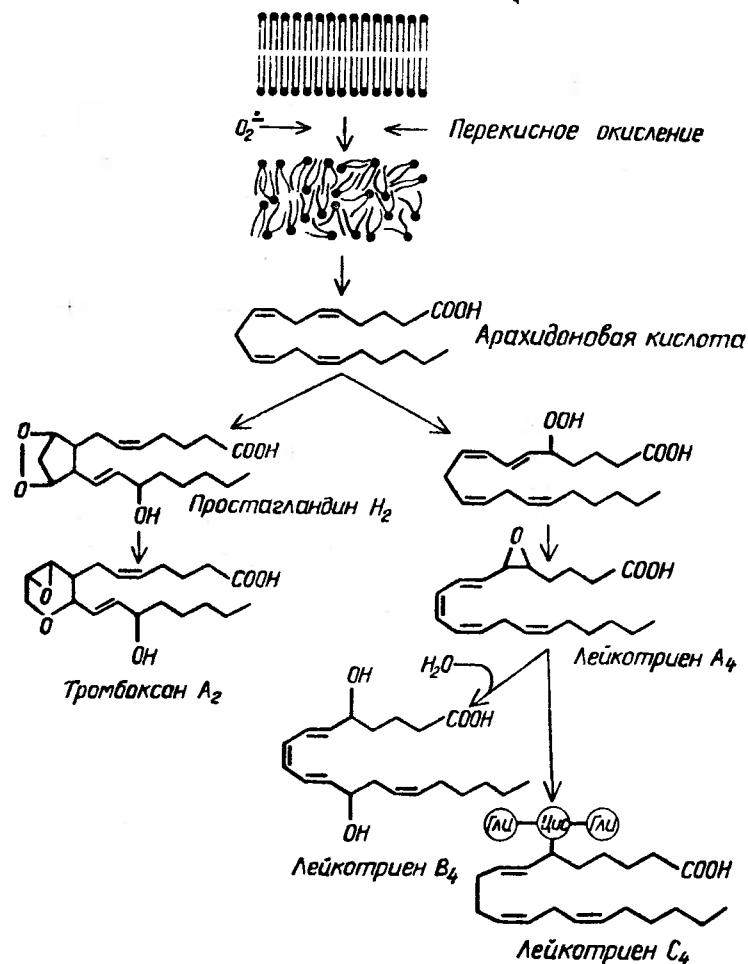


Рис. 4. Превращения арахидоновой кислоты, активируемые перекисным окислением

4 сопряженные двойные связи. Именно этот компонент мембраны мог бы окисляться очень активно. Но от этого ее защищает выраженная упорядоченность мембранной структуры. Чтобы арахидоновая кислота подверглась окислению, процесс надо спровоцировать каким-нибудь разупорядочивающим сигналом. При возникновении такого сигнала (например, в виде молекулы гормона или иона Ca^{2+}) возникает локальный дефект мембранного бислоя, и двойная связь жирнокислотной цепи в молекуле липида становится доступной для атаки супероксиданионом кислорода. А это влечет за собой более глубокие нарушения упаковки молекул липидов в мембране. Разрыхление мембраны делает возможным ферментативное отщепление и выход в среду начавшей окисляться молекулы арахидоновой кислоты. И оказывается, что процесс окисления ее не только нанес вред клетке, но и привел к образованию очень активных регуляторов метаболизма. В результате этого процесса образуется целая плеяда биологически активных соединений: простагландины, тромбоксаны, лейкотриены (рис. 4).

Эти соединения регулируют свертывание крови, сократимость гладких мышц (например, мышц матки при родах), иммунную реакцию клеток. Эти молекулы обеспечивают «штучный ответ» — на мембране специализированных клеток имеются специфические рецепторы. Достаточно одной молекуле соединиться со своим рецептором на клеточной мембране — и возникает цепь событий, которая изменит характер функционирования данной клетки.

Следовательно, перекисное окисление не всегда является признаком патологии: среди его метаболитов — вещества, регулирующие жизненно важные реакции организма. Поэтому возможно, что болезнь истощает организм именно вследствие перепроизводства биологических регуляторов.

Теперь понятно, почему при рассмотрении перекисных процессов мы сталкиваемся с обилием антиоксидантов различного способа действия — задача не в том, чтобы подавить этот процесс, а в том, чтобы привести его интенсивность в соответствие с потребностями организма. Как радиоприемник высокого класса имеет много ручек для точной настройки на станцию, так и специализированная клетка имеет в своем рас-

поряжении много способов настройки метаболизма. Но есть один вид ткани, который находится в особом состоянии — по самому способу своего функционирования, сопряженному с выработкой свободнорадикальных продуктов, они должны были бы иметь много разнообразных антиоксидантов. Я имею в виду скелетные мышцы. Тем не менее выше мы говорили (и это долгое время было загадкой): с одной стороны, функционирование мышц не сопровождается чрезмерным накоплением перекисных продуктов, с другой стороны, в них обнаруживалось даже меньшее количество веществ, обеспечивающих антиоксидантную защиту, чем в других тканях (печени, сердце и т. д.).

С открытием антиоксидантных свойств карнозина и анзерина картина прояснилась. Стало ясно, что эти соединения берут на себя функцию защиты мышечных мембран в условиях повышенной сократительной нагрузки.

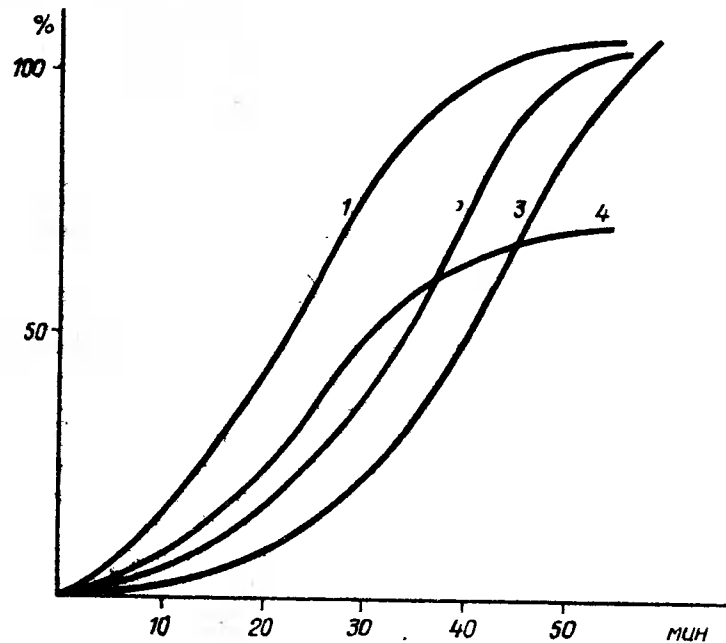


Рис 5. Развитие перекисных процессов в мембранах при разных условиях: 1 — контроль; 2 — карнозин при pH 8,0; 3 — гомокарнозин при pH 6,5; 4 — карнозин при том же значении pH. По ординате — количество окисленных продуктов, по абсциссе — время реакции в минутах

При этом обнаружилось любопытное свойство карнозина, совпадающее с особенностями мышечной функции.

Он оказался хорошим антиоксидантом при кислых значениях pH, и более плохим — при щелочных. Другими словами, в условиях, соответствующих покоящейся неустоленной мышце, карнозин слабо препятствует окислительным повреждениям ткани. Но при закислении среды, что типично для утомляющихся мышечных волокон (см. выше), он связывает протоны и в этой форме обретает «второе дыхание», препятствуя образованию продуктов перекисного процесса (рис. 5).

Интересно, что гомокарнозин, обнаруживаемый в мозговой ткани, успешно препятствует окислительным процессам на первых этапах их развития, но в дальнейшем истощает способность ингибировать перекисный процесс. По-видимому, эта особенность связана со спецификой окислительных процессов, протекающих в клетках мозга.

Из этих свойств карнозина вытекает, что он действительно является буфером, но не столько для протонов, сколько для свободнорадикальных молекул, обладающих сильным повреждающим эффектом. Это свойство может быть весьма полезным, так как предполагает способность непосредственно взаимодействовать со свободными радикалами, образующимися в клетке, и снижать их активность.

С другой стороны, кислотность среды должна регулировать способность карнозина подавлять перекисные процессы, и в тех клетках, где колебания pH невелики и концентрация протонов обычно низка, присутствие карнозина может вообще исключить вероятности процессов, подобных изображенному на рис. 4. Может, поэтому и невыгодно присутствие карнозина в печени, в почках? Во всяком случае, карнозин «полезен» не для каждой ткани: недаром в печени, в почках и в крови присутствует фермент карнозиназа, который не позволяет карнозину накапливаться в них, разрушая его на составные части.

По-видимому, более чем случайность — специфическое распределение карнозина в организме: описаны случаи умственного заболевания (кретинизм), сопровождающиеся понижением активности карнозиназы в крови пациентов. В этом случае карнозин, попавший в организм с пищей, доставляется с током крови в те ор-

ганы и ткани, для которых он не предназначен. Серьезным фактом является обнаруженное недавно английским ученым Тимоти Питерсом увеличение содержания карнозина в крови хронических алкоголиков, которое объясняется подавлением фермента карнозиназы.

Важность карнозина для регуляции функций клетки поднимает вопрос о том, какая часть его молекулы существенна для эффекта. Так же, как и в опытах на целой мышце, гистидин и β -аланин (по отдельности или вместе) антиоксидантным действием не обладали. Более того, если аминокислоты в молекуле карнозина соединить «наоборот», то гистидин β -аланин тоже окажется не активным. Даже такое малое изменение в структуре молекулы, как перенос NH_2 -группы β -аланина к соседнему углероду (что превратит карнозин в α -аланил гистидин), полностью лишает соединение активности. В то же время оптический изомер α -карнозина (D-карнозин, получаемый из D-гистидина и β -аланина) был таким же эффективным антиоксидантом, как и его природный предшественник.

Равноценность эффектов оптических изомеров карнозина означала, что антиокислительную активность карнозин проявляет не «в содружестве» с ферментами (ферменты стереоспецифичны), а сам по себе, в результате прямого взаимодействия со свободнорадикальными токсинами. Распространение в живой природе именно α -изомера карнозина, вероятно, просто связано с наличием в тканях α -гистидина.

Группе московских химиков во главе с профессором Юрием Петровичем Швачкиным удалось усовершенствовать молекулу карнозина таким образом, что он начинал подавлять перекисное окисление даже более эффективно, чем его природный аналог (Швачкин и соавторы, 1989). Этот факт лег последним камнем в ту стену доказательств, которые мы сочли достаточными, чтобы попытаться приложить на практике полученные теоретические закономерности.

ЧТО МОЖЕТ БЫТЬ ПРАКТИЧНЕЕ ХОРОШЕЙ ТЕОРИИ?

Кто из нас в детстве не летал во сне — медленно отталкиваясь от потолка, или разбегаясь и делая все более длинные прыжки, заканчивающиеся парением, или кидаясь со скалы в море и мучительно-сладко ощу-

щая полет, который длится, длится, длится и никак не заканчивается падением... Но кто бы и как бы ни переживал это чувство во сне, ни у кого оно не завершается падением — даже если ребенок падает с кровати на пол, за мгновение до этого он успевает проснуться.

Чувство полета в детских снах я переживал очень часто, так что казалось, будто и наяву я могу полететь, если нужно. Со временем эти сны посещают меня все реже, и даже во сне я понимаю, что летаю во сне. Психологи рассматривают эти ощущения полета как показатель способностей к нахождению нетривиальных решений, к творчеству.

Может быть, потому что это ощущение во мне уже ослабело, а может, потому что был сконцентрирован только на результатах работы, приведших к открытию антиокислительных эффектов карнозина, я, по правде говоря, не знал, что с этими результатами делать. Прежде всего мне хотелось убедиться, что это правда. Лучший критерий истины, как известно, практика. И профессионально такую проверку могли бы осуществить люди, постоянно занимающиеся антиоксидантами. Так на этих страницах должен появиться Валерий Ефимович Каган — доктор наук, профессор и известный специалист в области повреждений и репарации клеточных мембран. Я не знаю, летает ли он во сне, но наяву он проявляет кипучую деятельность и загорается любой стоящей идеей. Именно с его помощью была осуществлена проверка антиокислительной активности карнозина на разных биологических моделях. И именно он предложил нешуточную проверку биологического действия этого антиоксиданта.

Если мы правы, предполагая, что карнозин обладает способностью «лечить» клеточные структуры, восстанавливая их функциональную активность, проверять эту активность надо именно на тех моделях, где известные ранее гидрофобные антиоксиданты не годились. Каган предложил нам лечить карнозином катаракту. Сейчас трудно установить, была ли эта его собственная идея или она подсказана профессором Л. М. Броуде, активно переживающим наши неудачи и успехи. Л. М. Броуде, в свое время работавший в лаборатории В. С. Гудевича, продолжает интересоваться и сейчас «карнозиновыми делами». Это он откопал в журнальных публика-

циях, что глаза птиц, как правило, не поражает катаракта. А мы сразу же проверили, нет ли каких-либо намеков на дипептиды в хрусталике и водянистой влаге глаз, и обнаружили там карнозин, правда в небольших количествах. Мы исследовали хрусталик человека (представляете, как трудно было достать этот «материал»!) — и там тоже карнозин, причем по мере развития катаракты содержание карнозина убывало. Идея обретала смысл. Дело в том, что катаракта, в частности старческая, очень распространена. Возникает она как результат активации перекисных процессов, продукты которых так высокореакционны, что сшивают белки хрусталика — кристаллины — в полимерную сеть, и хрусталик теряет прозрачность. Из-за обводнения хрусталика нерастворимые в воде (гидрофобные) антиоксиданты оказываются неэффективными. Мы доверили судьбу карнозина сотрудникам Института глазных болезней им. Гельмгольца и стали упрашивать их проверить эту идею. Впрочем, «упрашивать» — не то слово. Они сразу согласились и активно стали применять карнозин, используя собак со старческой катарактой. Энтузиазм был велик, и дело пошло. Через несколько месяцев выяснилось, что карнозин способствовал просветлению хрусталика глаза, это было видно и по изменившемуся поведению собак, ставшему более уверенным, и по объективным показателям: мутность хрусталика уменьшилась. Как карнозин обеспечивал этот эффект, и сейчас непонятно — ведь белки хрусталика при полимеризации связываются прочными ковалентными связями, а новые взамен этих, испорченных, синтезируются медленно — кристаллины почти не обмениваются. Тем не менее эффект был. Одновременно уменьшалось внутриглазное давление, устранялись побочные воспалительные реакции. Правда, прекращение лечения приводило к исходному состоянию болезни...

Напуганные «нимидазольной эпопеей», мы старались не ограничиваться опытами с карнозином, а использовали и его «родственников» — анзерин, гомокарнозин, а также синтезированный А. Р. Хомутовым (Институт органической химии АН СССР) D-изомер карнозина. Да и сам карнозин старались покупать у разных фирм, дабы не попасть впросак, (правда, все равно фирмы нас подвели, но об этом позже).

А пока мы находились на волне удачи, и казалось,

что судьба позволит нам поставить последнюю точку в истории изучения биологической роли карнозина. В-первых, мы решили проследить основные этапы процесса перекисного окисления мембранных липидов, чтобы установить, на какой стадии «работают» гистидиновые дипептиды. Во-вторых, мы обратились к химикам с просьбой «испортить» молекулу карнозина разными способами — из сравнения эффектов этих производных мы хотели узнать, какая часть молекулы важна для его действия.

Первая часть работы вылилась в длительный систематический труд, к которому постепенно привлекались специалисты разных профилей. Были пройдены этапы образования активных форм кислорода, исследованы пути ферментативного образования промежуточных продуктов перекисного окисления арахидоновой кислоты накопления конечных продуктов перекисного процесса а также порча мембранных ферментов в этих условиях. Почти во всех моделях карнозин вел себя очень активно. Прежде всего было установлено, что он может «тушить» супероксиданионы кислорода и активные гидроксилы, то есть те высокореакционные «провокаторы», которые индуцируют начальные стадии перекисных превращений.

Затем оказалось, что и ферментативные превращения арахидоновой кислоты тоже регулируются карнозином. Причем если в первом случае речь шла о простом химическом взаимодействии, то влияние на обмен арахидоновой кислоты, осуществляемое специальным ферментом липоксигеназой, объяснялось образованием тройного ингибиторного комплекса «фермент — продукт — карнозин». Тщательно исследуя действие карнозина на липоксигеназу, наши сотрудники С. Л. Стволинский и А. М. Дупин вместе с профессором В. З. Ланкиным (ВКНЦ) установили двухфазный эффект карнозина: активацию липоксигеназного пути превращений арахидоновой кислоты при низких концентрациях карнозина и торможение этого пути при более высоких концентрациях. Обмен арахидоновой кислоты приводит к образованию высокоактивных биорегуляторов; может быть, по этой причине многие ткани организма защищаются от карнозина наличием карнозиныазы, чтобы сберечь активность липоксигеназы. В ряду случаев обмен арахидоновой кислоты активируется. Известны лекар-

ства, которые обладают способностью подавлять липоксигеназу или биологические эффекты ее конечных продуктов — простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов. Активация липоксигеназы является непосредственной причиной астмы — болезни, сопровождающей цивилизацию, неспособную справиться с загрязнением атмосферы веществами антропогенного происхождения.

Но карнозин оказался способен как регулировать образование активных продуктов из арахидоновой кислоты, так и защищать биологические структуры от вредного воздействия перекисных продуктов. Было отчетливо видно, что в присутствии карнозина действие провоцирующих агентов не только подавляло накопление перекисных соединений, но и сберегало функцию мембранных ферментов, защищало мембраны от повреждений. И потому вторая линия экспериментов осуществлялась профессором Юрием Петровичем Швачкиным и его сотрудниками. В ходе исследований были получены оригинальные соединения: более эффективные антиоксиданты, чем карнозин. И так как они не контролировались карнозиной, открывалась возможность управлять метаболизмом с помощью аналогов карнозина. Тогда мы впервые задумались о создании лекарства на основе карнозина, которое могло бы «исправлять» недочеты природы, универсального средства, так как карнозин будет лечить не болезнь, а больного.

Не слишком ли смело это сказано?

Действующие концентрации карнозина под стать тем, что обнаруживаются в нормальных тканях. Если то же количество карнозина, что находится в мышечной клетке, добавить к модельной системе, он обеспечивает ингибирование перекисных реакций не более чем наполовину. Почему же мы говорим, что он хороший ингибитор? Может, именно потому, что он тормозит процесс не полностью, а до неопасного для клетки уровня? Ведь опасно только избыточное переокисление мембранных элементов. Карнозин в клетке является буфером свободных радикалов, понижающим их до безопасного уровня, но не подавляющим совсем их образование.

Более того, карнозин — водорастворимое вещество, а клеточная мембрана — жироподобная (гидрофобная) структура. И именно потому гидрофобные антиоксиданты имеют преимущество перед карнозином: они могут

накапливаться в клеточной мембране и достаточно добавит малые количества этих веществ, как они начнут концентрироваться в местах поражения.

Казалось бы, это их достоинство, на самом же деле — недостаток. Завершив репарацию поврежденного участка, гидрофобные антиоксиданты остаются в составе его структуры. Карнозин может проникнуть к мембранным структурам только вместе с водой, например, когда в результате перекисного процесса мембрана «портится» и в зоны нарушенной регулярности поступают молекулы воды. Войдя в бислой и нейтрализуя токсические продукты перекисления, карнозин восстанавливает нативную структуру мембраны, а с ней и ее гидрофобность. Следовательно, после репарации клеточной мембраны карнозином создаются условия для вытеснения и карнозина, и продуктов его взаимодействия с токсинами из мембраны — и она становится полностью активной, такой же, как была до порчи.

Затем стали накапливаться доказательства того, что биологическое значение карнозина не исчерпывается антиоксидантной активностью. Во-первых, при одинаковом уровне токсических веществ и с карнозином мембранные ферменты клетки способны работать эффективнее — по-видимому, карнозин защищает белковые молекулы от повреждений. Затем обнаружилось благоприятное действие карнозина на те модели, в которых не осуществляются перекисные процессы. Наиболее интригующие опыты были проведены с клетками иммунной системы, подвергаемыми осмотическому шоку. Иммунологи используют этот прием для оценки эффективности связи клеточных рецепторов с мембраной: после этой процедуры нормальные лимфоциты теряют лишь 30% рецепторов, а лимфоциты пациентов с модифицированной (ослабленной) иммунной системой, напротив, сохраняют только каждый третий рецептор на мембране. Однако если проводить такую обработку клеток в присутствии карнозина, число рецепторов, сохраняемых (невызвывая на шок) у «больного» лимфоцита, оказывается вдвое больше. Следовательно, карнозин стабилизирует мембрану или усиливает связь с ней белков-рецепторов. Так или иначе это действие может быть полезным для функционирования лимфоцита, особенно если речь идет о лимфоците ослабленном. Конечно, в этих условиях и речи нет о перекисном окислении, ста-

билизирующий эффект карнозина проявляется независимо (В. В. Мальцева и соавторы, 1990).

Все шло к тому, чтобы обдумать возможность применения этих полезных свойств карнозина для медицинских целей. Окончательно подтолкнул к этому случай, произошедший несколько лет назад в Лондоне, где я находился в лаборатории крупного специалиста по биомембранам профессора Питера Куинна. Он пригласил меня, чтобы совместно поставить некоторые опыты, важные для решения специальных проблем биомембранологии. И вот однажды в ходе эксперимента одна из его сотрудниц пожаловалась, что ей трудно работать в лаборатории — никак не заживает ожог от соляной кислоты, случайно попавшей на сгиб пальца, место неудобное, на суставе, а в лаборатории нужно то помыть посуду, то надеть на руку стерильную перчатку...

Я сгоряча, но вполне уверенно, предложил ей: «Давайте, я вас полечу!»

И на поверхность чисто вымытой руки я нанес крем, а сверху присыпал из баночки немного карнозина, привезенного из Москвы для экспериментов. Сверху приложил стерильный пластырь. Помню, что во время всей процедуры взвешивал: правильно ли я поступаю? Препарат карнозин вроде бы чистый — не синтетический заграничный, а отечественный, полученный способом Гулевича и Северина из мясного фарша. Испытывал его на себе неоднократно — царапины заживали быстро и бесследно, опыты на животных тоже впечатляли. Ну, присыпал — и забыл. И очень удивился, когда через два дня «пациентка» нашла меня специально, чтобы показать, как быстро и бесследно зажила ее рана. Она была взволнована по-настоящему — и не тем, что я оказал ей удачную медицинскую помощь, а тем, что надо немедленно, срочно сделать эту помощь доступной максимально большему числу людей, нуждающихся в ней. И она была права!

С незапамятных времен особую надежность связывали люди с числом 3. До тех пор пока наблюдательные астрономы не рассчитали верное движение светил, три кита, изнуряясь, держали землю.

И в современной цивилизации стабильность общества охраняется достоинством трех «граций» — искусство, наука и технология. Если выполняется это триединство — экономика процветает, культура сохраняется,

народ благополучен, и даже если есть проблемы — они разрешимы.

Взаимоотношения между этими тремя основными видами культуры сложны. Казалось бы, все они развиваются различными путями. В самом деле, что может объединить науку и искусство?

Наука исследует то, что находится вне нашей духовной жизни, — материальную ее сущность, причем способами, которые стремятся обеспечить воспроизводимый результат: действительно, если закон Ома существует, то он выполняется независимо от экспериментатора.

Искусство субъективно и зависит от личности его создателя. Даже один и тот же сюжет, разрабатываемый разными писателями, приводит к появлению неповторимых и непохожих друг на друга шедевров.

Ну а технология, скажете вы, вообще лишена творческого начала, в задачу ее входит воспроизведение уже известного процесса на практике. Новые технологии буквально меняют лицо цивилизации. При этом прогресс ускоряется. Для того чтобы научиться превращать механическую работу в теплоту и добывать огонь, трением, первобытный человек затратил не один десяток поколений. Столько же понадобилось для того, чтобы повернуть эту реакцию назад и изготовить паровую машину не в виде чайника, у которого вся энергия идет в свисток, а в виде паровоза, в котором тепло превращается в механическую работу. А почти все остальные достижения цивилизации появились уже в XX веке: телефоны, трансформатор, космические спутники и межконтинентальные ракеты, цветной телевизор и диагностический томограф. Недаром мы (правда, все реже) с благодарностью вспоминаем имена Линкольна, Кулибина, Белла — это были искусники и умельцы. И недаром жители Загреба поставили памятник Н. Тесла — не за то, что он говорил и писал на 28 языках или мог, поставив мысленный эксперимент, сказать, правильно ли собрана электрическая схема экспериментальной машины. Они поставили ему памятник за изобретение крана-смесителя для горячей и холодной воды. Потому что практика — критерий истинны? Или потому что истину всегда хочется «попробовать на зуб»? Или потому что теория без практики мертва?..

Но вот беда: разные таланты нужны для успешной жизни в искусстве, науке и технологии. Недаром Бер-

нард Шоу говорил, что критик — это тот, кто рассказывает, как он сделал бы что-либо, если бы мог! И наша боязнь окунуться в море проблем, связанных с изготовлением чудодейственного лекарства, была вызвана неумением плавать в этом море.

ФЕНОМЕН СНЕЖНОГО КОМА

А между тем факты, говорящие о благоприятном действии карнозина на разные стороны обмена веществ, прибывали. Раньше, подготавливая к публикации статьи по карнозиновой проблеме, мы затруднялись найти авторов, работающих параллельно: на кого ссылаться? С кем конкурировать? 2—3 работы, упоминающие карнозин, за год появятся — уже праздник! Сейчас редкий месяц проходит без новостей, касающихся обмена, превращений и особенно биологических эффектов этого соединения.

Много лабораторий в нашей стране подключилось к изучению этой проблемы благодаря систематическим семинарам академика С. Е. Северина на кафедре биохимии МГУ. Мы стремились привлечь к этому соединению интерес и за рубежом: в 1964 году Северин делал пленарный доклад по эффектам карнозина в Нью-Йорке на Международном биохимическом конгрессе; я упоминал уже о своем выступлении на таком же конгрессе в 1976 году в Гамбурге. Получив в 1989 году приглашение от проф. Дж. Вебера участвовать в его научном ежегодном симпозиуме по проблемам регуляции метаболизма в норме и при злокачественном росте, мы с академиком Севериным представили совместный доклад под названием: «Гистидинсодержащие дипептиды — новый класс гидрофильных антиоксидантов».

Готовя этот доклад, мы суммировали не только теоретические исследования, но и известные факты о биологическом действии карнозина. Эти факты разрастаются лавинообразно, образуя такую неуправляемую систему знаний, когда открытие из радующего глаз родителей пухлого дитяти становится неуклюжим подростком и хочет жить самостоятельной жизнью.

Хорошо это или плохо? Уже стали появляться публикации, устанавливающие те же описанные нами ранее свойства карнозина даже без ссылок на открывших это соединение авторов. Проблема зажила собственной

жизнью! А мы-то боялись, что занимаемся тем, что никому неинтересно!

Горевать ли о противоположном?! Надо идти дальше: если делать лекарство на основе карнозина, нужны партнеры, умеющие создавать и испытывать лекарственные формы. Нужно идти в Фармкомитет и просить разрешения на предклинические испытания карнозина. А для этого надо 24 документа: и что он не токсичный, и не мутагенный, и может храниться, и есть отечественный источник сырья — как говорится, все 24 удовольствия!

— Послушайте, — слабо убеждали мы товарищей из Фармкомитета, — ну какая же токсичность, если это природное вещество? Ведь в мышцах каждого из нас до 50 г карнозина — и ничего, живем!

— Нет, — отвечали они, — мы буквоеды! Ведь сами говорите, что в крови людей с определенными формами психических расстройств понижена активность фермента, разрушающего карнозин (а это правда!). Вдруг эти расстройства возникнут от передозировки карнозина при лечении? Нет, все по списку!

И они были правы.

Вместе с энтузиастами Института физико-химической медицины и рядом других медико-теоретических и клинических медицинских учреждений мы приступили к подготовке документов для Фармкомитета.

Но главная трудность была в том, откуда брать карнозин для лечения. Ведь нужны будут десятки (а то и сотни) килограммов. А синтетический препарат карнозина, продаваемый зарубежными фирмами, стоит дорого — 3—5 долларов за 1 г. Но это не главное — стали накапливаться у нас наблюдения, что этот карнозин содержит активные примеси и не может использоваться для лечения. Недаром на этикетке всех зарубежных препаратов карнозина написано «Not for medical use» — «не для использования в медицине»!

Нам был нужен для Фармкомитета отечественный источник сырья. А кто гарантирует, что синтезируемый в нашей стране карнозин будет чище импортного? Пути синтеза принципиально одинаковы.

А если получать карнозин препаративно? Мы «современили» исходную методику выделения карнозина, сделали ее проще и надежнее. Из 1 кг хорошей говядины (вырезки) можно быстро получить 3—4 г чистого

карнозина. Но где взять столько вырезки, не говоря уже о цене получаемого препарата. Источник препарата должен быть реальным!

И тут нам неоценимую помощь оказал «последний из могикан» — биохимик (физиолог?), работающий в области медицинской биохимии, а затем спортивной медицины, последний (как он сам себя называет) из оставшихся в живых учеников И. П. Павлова Семен Евстафьевич Манойлов. Человек обязательный и знающий уйму историй из личной и научной жизни крупных деятелей науки, принимавший участие в совместных опытах физиолога Павлова и дрессировщика Дурова, имеющий в своей библиотеке книги XVII века, а в телефонной книжке — телефоны половины Ленинграда и трети ученых страны, он не только связал нас с Ленинградским заводом медицинских препаратов, но и убедил работников этого предприятия пожертвовать своим временем во имя нового дела.

Ларчик открывался просто — завод медпрепаратов находился при мясокомбинате. Наряду с производством гормонов, ростовых факторов и других биологически активных веществ они производили аденозинтрифосфат, АТФ, используя для этого некондиционное мясо (иногда конину). АТФ расфасовывали и отправляли в аптеки и клиники. А другие соединения, содержащиеся в мясе, остающиеся от производства АТФ, шли в сточные воды. Они выбрасывали то, что содержит карнозин! И вместе с Семеном Евстафьевичем мы стали убеждать их попробовать производить карнозин из отходов производства. Методика, которую мы им предложили, пошла почти сразу, а цена карнозина оказалась по расчетам почти в 2 раза ниже зарубежной. Но главное не это: карнозин, получаемый препаративно, был лучше синтетического, потому что был лишен токсических примесей! Так была решена задача, которую мы считали самой трудной. Но мы ошибались: трудности были впереди. Теперь завод готов производить десятки килограммов карнозина, но куда его деть? Кто закупит этот белый, легко растворимый порошок, обладающий свойствами природного регулятора многих процессов, но не апробированный в медицине? Может быть, Фармкомитет? Или Министерство здравоохранения? Или кооперативы, готовые компенсировать неповоротливость наших лечебных организаций? А может быть, продавать

сырье за границу и «делать деньги», предоставляя возможность лечить рак японцам?

Так проблема биологической функции карнозина из области чистой науки перешла в область практической медицины и потребовала своего внедрения. Но можно ли требовать, чтобы научные работники, активно и с определенным успехом трудившиеся за лабораторным столом, встали и пошли в цеха, на заводы? Фармакологические лаборатории, клиники — внедрять результаты своих теоретических исследований? Выгодно ли это? Помните, как спрашивал П. Л. Капица: «Кто принес обществу практическую пользу — тот, кто посадил яблоню, или тот, кто собрал яблоки?»

Хорошо, а если вы посадили яблоню, а плоды собирать некому? Наблюдать за тем, как ваша идея сгниет «на корню»? А может, вы бы еще сто открытий сделали, пока безрезультатно это единственное внедрять будете? Дилемма! Вот я пишу эти строки, вот вы, читатель, сидите над этой книгой... Как правильно организовать дело, чтобы каждый работал эффективно, профессионально, с отдачей?

А пока не решена эта задача, в Институте физико-химической медицины готовится лекарственная форма карнозина, в МНТК С. Н. Федорова проверяется действие карнозина на ткани глаза, на кафедре биохимии МГУ под руководством академика С. Е. Северина продолжается изучение механизмов карнозинового эффекта, да и за границей ученые не дремлют — люди ждут, что лавина теоретических знаний переполнит резервуары учебников и научных журналов, прорвет бюрократические препоны и снежным комом покатится навстречу тем, кто жаждет помощи и лечения. И в общем-то, неважно, в какой стране открыли карнозин, какие ученые догадались о его биологическом действии, какие открыли механизм, какие создали лекарственную форму. Главное, что мы на пороге создания нового лекарства, которое будет лечить не болезнь, а пациента, помогать организму справляться с отклонениями обмена веществ на молекулярном уровне.

УЛЫБКА ЧЕШИРСКОГО КОТА (ВМЕСТО ЗАКЛЮЧЕНИЯ)

Я перебираю научный архив, накопленный за годы моей работы с карнозином. Он большой, а это всего

часть потока исследований коллектива кафедры, руководимой академиком С. Е. Севериным. Как-то еще при защите кандидатской диссертации мои оппоненты пытались подсчитать, сколько лягушек мной было загублено в поисках истины. Точно сказать трудно, но безусловно, более 1000. А кроликов? А цыплят? А уток? Мой сотрудник С. Л. Стволинский, описавший феномен резистентности к рентгеновскому облучению мышей, получавших с питьевой водой карнозин, точно так же не может подсчитать, сколько животных пожертвовали своими жизнями, чтобы можно было сказать: скоро человеку будет не страшен никакой Чернобыль — однократный прием карнозина за 1 час до или через 1 час после (!) облучения почти полностью предохраняет от смертельной дозы радиации. Эти результаты мы вместе с проф. Ю. Б. Кудряшовым описали в статье, опубликованной в 1990 году в журнале «Радиобиология».

Я вспоминаю Чеширского кота, который оповещал о своем появлении улыбкой. Она возникала прежде него самого, а исчезала после. Научное открытие похоже на это сказочное событие: не веря себе, исследователь держит в руках неизвестное ранее знание и оно обещает обладание чем-то неизведанным. Чем? Атомной бомбой, вакциной против СПИДа, тайной телекинеза? Появится ли сам Чеширский кот вслед за своей улыбкой? Останется ли улыбка с нами, когда он исчезнет?

Я надеюсь, что карнозин — одно из проявлений неосознанной мудрости живого — станет приносить пользу человечеству скоро. В основе наших болезней — нарушение природной регуляции, ошибки в настройке метаболизма, сбои иммунной системы. Во всех этих случаях причина заболевания в том, что организм не сумел справиться с возникшим дефектом. И лечить надо не болезнь, а больного.

Читатель! Пожалуйста, не думай, что цель этой книжки — пропаганда нового лекарства. Речь не об этом, это дело медиков — изготовить коктейль из тонизирующих, стимулирующих и репарирующих клетки соединений, и этот эликсир использовать во благо человечества. Моя задача заключалась в другом. Я хотел на одном примере показать, как развитие научной проблемы неминуемо приводит к предсказанию практического результата. Чеширский кот улыбается...

И. П. ГЛАЗЫРИНА, журналист

ПО СЛЕДАМ ОДНОГО ОТКРЫТИЯ

В опубликованном очерке (серия «Медицина», № 12, 1990 г.) «Анатолий Качугин: короткие эпизоды долгой жизни» я постаралась рассказать о жизни и творчестве замечательного русского ученого, чьи многочисленные исследования и открытия в самых разных областях науки и техники составили бы славу и гордость любой цивилизованной страны. Последние годы своей жизни Анатолий Трофимович большое внимание уделял новым оригинальным подходам в лечении рака. И в этой работе ему удалось добиться уникальных результатов.

Как и следовало ожидать, в редакцию пришло немало писем, в которых читатели интересовались подробностями открытия А. Качугина, и, конечно же, еще большее число посланий, в которых потерявшие последнюю надежду люди просили о помощи себе и своим близким, страдающим раком.

И здесь с глубоким сожалением мы, я имею в виду себя и редакцию, вынуждены сообщить, что многим из обратившихся помочь пока не сможем. Потому что теоретические изыскания А. Качугина в области онкологии, его практические рекомендации так и не вошли в жизнь нашей «самой передовой» медицины. Почему? Легче поставить такой вопрос, чем на него ответить. И все-таки некоторые стороны этой драмы, драмы большого ученого и его столь необходимой для народа подвижнической деятельности как бы высвечиваются, если обратиться к официальным документам, переписке, публикациям различных лет.

Постараюсь, чтобы не навязывать свою точку зрения, их почти не комментировать. Читателю будет легко убедиться, как мучительно трудно и в недавнем прошлом, и в наши дни прокладывать дорогу к людям самое необходимое для них дело.

Вначале слово Анатолию Трофимовичу Качугину:

«Одна из интересных загадок природы состоит в том, что все организмы — от одноклеточных до многоклеточных — синтезируют и расщепляют только оптически активные вещества (т. е. вещества, обладающие способностью вращать плоскость поляризации вправо или влево). Среди них есть антиподы, которые структурно являются зеркальными отражениями друг друга. Если антиподы находятся в смеси, то их оптическая активность исчезает. Такая смесь антиподов называется рацематом.

Злокачественные клетки могут возникнуть из-за отсутствия или потери в организме специфических ферментов или под действием вирусов, влияющих на оптическую активность белка».

Из записок ученого (27.XI.58): «Учитывая, что в нормальной ткани часто обнаруживается в интраклеточных промежутках наличие многоядерной протоплазмы, не имеющей собственной оболочки, в которой невозможно различать анимальные и вегетативные полюса, как это имеет место в каждой дифференцированной клетке, а злокачественные клетки не обладают полярными свойствами, — все это дает основание полагать, что при определенных условиях может возникать слияние ядра, высвободившегося из поврежденной дифференцированной клетки, с ядром интраклеточной протоплазмы (ядерная популяция). Так можно представить себе механизм малигнизации.

Вышеуказанное дает возможность, помимо хирургического и лучевого вмешательства, применять медикаментозное воздействие, которое должно сводиться:

1) к расплавлению злокачественного белка солянокислым, семикарбозидом и йодистым кадмием, биогенные дозы которого обладают антикапулирующими свойствами;

2) к введению семикарбазида и кадмия интратуморально, когда опухоль имеет твердую перифокальную зону, через которую проникновение лекарственных веществ затруднительно.

Разобранные пути активного медикаментозного вмешательства и являются принципом семикарбазид-кадмиевой терапии, применяемой на практике».

Из телеграммы А. Т. Качугина:

«Москва — Кремль,

Секретарю ЦК КПСС товарищу Козлову Фролу Романовичу.

Институтом экспериментальной онкологии Академии медицинских наук СССР получен блестящий лечебный эффект от применения семикарбазид-кадмиевой терапии у раковых больных (далее идут фамилии излеченных пациентов).

Все случаи злоумышленно трактуются как ошибка диагноза или влияние других мероприятий.

Из боязни нести ответственность за задержку внедрения этого метода на протяжении нескольких лет Блохин, Ларионов, Шабал, Тагер, Кудимова, Меркулова, Авдеева приняли участие в фабрикации документов для опорочивания данного метода. Всем больным прекращено лечение, которое проводилось врачом Качугиной.

Обращение к министру Курашову успеха не имело.

Настаивают на организации отдельной больницы для лечения семикарбазид-кадмием онкобольных в Москве по примеру Ленинграда, где успешно проводится этот метод».

А вот журнальная статья, опубликованная вдовой ученого Б. Я. Качугиной. Она называется «Метод, открытый заново»: «Открытия часто становятся общепризнанными тогда, когда их как бы заново открывают другие. Эта мысль может быть и утешительной и горькой в зависимости от конкретных обстоятельств и участвующих лиц.

Изобретатель А. Т. Качугин предложил для лечения туберкулеза гидразиды различных кислот. Один из них — гидразид изоникотиновой кислоты — получил широкое применение во всем мире под названием изониазид, а в нашей стране — под названием тубазид. Некоторые гидразиды оказались эффективными и против опухолей, в частности, семикарбазид, на применение которого были поданы заявки.

В дальнейшем в метод лечения опухолей мы включили дополнительно к семикарбазиду препараты кадмия, гадолиния, препараты мочевины, хиноновые препараты, аллерген АТК, сочетая их с бездрожжевой диетой, оздоровлением флоры кишечника и другими средствами.

В «Ученых записках Смоленского пединститута» (1956, вып. 3), в «Вопросах онкологии» (1963, № 6) и других журналах появились публикации о методе. Од-

нако, несмотря на доказанную практикой эффективность нашего метода, отношение к нему оказалось двойственным. Практические врачи отнеслись к нему более чем положительно, так как, по их данным, он явно улучшал состояние даже безнадежных больных. Зато ведущие онкологи не пожелали с ним познакомиться, хотя бы из профессионального любопытства, и выступили против.

Сегодня некоторые из противников нашего метода сами предлагают аналогичные препараты. Разные авторы повторили наши работы и подтвердили их. Например, в лаборатории биологических испытаний АМН СССР проведены исследования по проверке эффективности качугинского семикарбазид под руководством кандидата медицинских наук Г. П. Беликова, в ходе которых подтверждено противоопухолевое, противовирусное и противомикробное действие нашего препарата. В сборнике «Нитрозоалкилмочевины — новый класс противоопухолевых препаратов» (М., 1978) сообщается о препаратах, прототипом которых является предложенный нами более тридцати лет назад семикарбазид. В монографии «Химиотерапия злокачественных опухолей» (М., 1977) под редакцией Н. Н. Блохина рассматривается противоопухолевое действие нитрозо- и нитромочевины, аналогичных семикарбазиду. Сопоставление химических формул этих веществ позволяет сделать вывод, что различие между препаратами представляет собой, по терминологии патентоведов, «несущественную новизну».

$\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}_2$ — семикарбазид (аминомочевина);

$\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{NH}-\text{NO}_2$ — нитромочевина;

$\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{NH}-\text{NO}$ — нитрозомочевина.

Как видно из формул, каждое из веществ «сконструировано» из ряда одинаковых деталей. Из десяти атомов восемь одинаковы. Если бы речь шла о механизме, все было бы ясно, но когда речь идет о химии, можно сомневаться: «Ведь здесь водород заменен на кислород, а это совершенно разные атомы!» Не торопитесь с выводами. В качестве эксперта, который доказывает, что семикарбазид и нитромочевина являются ближайшими аналогами, выступает один из авторитетнейших химиков — автор капитального труда «Органическая химия» К. Д. Неннцеску (М., 1963). На страницах 815—818

1 тома этой книги сказано, что нитромочевина без всяких химикатов, просто электролитическим путем превращается в семикарбазид. А это значит, что, вводя в организм нитромочевину, мы тем самым вводим в него семикарбазид. При этом все препараты являются производными обычной мочевины, которая содержится в здоровом организме и который достаточно вырабатывается в организме опухолевом. А мочевины для лечения опухолей впервые также предложил А. Т. Качугин.

Необходимо еще сказать, что, по мнению лауреата Нобелевской премии Сент-Дьерди (Биоэлектроника. — М., 1968), противоопухолевая активность семикарбазидов и аналогичных ему веществ объясняется не различием, а сходством в строении этих соединений.

На некоторые производные семикарбазидов началась выдача охранных документов. Например, защищена авторским свидетельством нитрозометилмочевина, в то время как нам авторское свидетельство на семикарбазид до сих пор не выдали. Производные семикарбазидов, выпускаемые в качестве противоопухолевых лекарств, зарекомендовали себя как высокоэффективные: в Чехословакии — 6-азаурацил и 6-азауридин, в США — 5-фторурацил, в Латвии — фторафур. В Венгрии выпускается еще одно подобное лекарство — биосуппрессин, которое используется в нашей стране и представляет собой гидроокись мочевины — гидроксикарбамид. При этом необходимо отметить, что семикарбазид наиболее безвреден из всех его аналогов.

Роль других компонентов нашего метода — кадмия-113 и гадолиния-157, предложенных для лечения в 1948 году, основана на подавлении ими роста раковых клеток. В статье «Гаситель биологического пожара» (Изобретатель и рационализатор. — 1971. — № 4) я писала, что процесс этот аналогичен тому, как кадмий подавляет размножение нейтронов в ядерном реакторе. Нашу идею повторил через год академик Э. Л. Андроникашвили в статье «Это как в ядерном реакторе», где он сообщал об аналогичных средствах борьбы с опухолями. Кадмий, как известно из физики, активнее других веществ захватывает нейтроны, отчего один из способов лечения мы называли «нейтрон-захватной терапией».

Но независимо от механизма действия кадмия на опухоль, независимо от всяких гипотез имеются под-

тверждения противоопухолевого действия кадмия. Чехословацкий ученый Паржизек (1956) на мышах проводил опыты, доказавшие, что кадмий блокирует рост зародышевой ткани, а французские ученые Банг, Бало и Реймон (1961) доказали, что кадмий в сочетании с аскорбиновой кислотой тормозит рост опухолей.

Третий компонент нашего метода — оздоровление флоры кишечника — основан на том, что установлена зависимость противоопухолевого свойства крови от флоры кишечника. Еще в 1925 году Фруэнд и Каминер показали, что способность крови рассасывать опухоли естественна для здорового организма, а у раковых больных такая способность утрачена из-за неполноценности флоры кишечника. Основываясь на этом, мы предложили уничтожить у раковых больных неполноценную флору кишечника с помощью противодизентерийных препаратов, а затем засевать их кишечник полноценными кишечными палочками, взятыми, например, у здорового ребенка. Нашу работу по оздоровлению кишечника подтвердили профессор С. С. Олейник и М. В. Павчишина (Биология канцероза. — Львов, 1978), сделав ссылку на приоритет А. Т. Качугина.

А вот и последнее подтверждение: на стендах международной выставки «Здравоохранение 80-х» в качестве противоопухолевых средств демонстрировались колибактериновые препараты.

Невозможно рассказать о всех компонентах нашего метода в короткой статье. Но необходимо упомянуть еще о специальной бездрожжевой диете, предложенной нами в качестве одной из составных частей метода. Много лет А. Т. Качугин боролся за организацию массового выпуска бездрожжевого хлеба в нашей стране, но так и не смог этого добиться. Сейчас бездрожжевой хлеб выпекается в США, Швеции и других странах. Обоснованность предложенной нами бездрожжевой диеты при лечении опухолей подтвердил французский ученый Этьен Вольф. Он провел исследования, доказавшие, что дрожжи активизируют рост опухолей.

Открывая наш метод заново, авторы не делают ссылок на наши работы, как будто они им неизвестны.

Не пора ли Госкомитету по делам изобретений обратиться к патентной защите нашего метода? (Изобретатель и рационализатор, 1980)

*Чиновники из Минздрава страны и республики со-
чили, что «не пора».*

*Выдержки из доклада Б. Я. Качугиной «Перспек-
тивы изотопной терапии»:*

«Известно, что в процессе обмена веществ живые организмы избирательно обогащаются определенными изотопами и становятся все более и более радиоактивными. Накопление радиоактивности — это естественный процесс жизни, но он в итоге приводит к генетическим нарушениям, старости и смерти. В мертвой природе радиоактивность рассеивается, что дало возможность устанавливать абсолютный возраст различных земных пород» (В. И. Вернадский).

Для инактивации микроядерных процессов, совершающихся в живом белке, нами впервые в мире было предложено использовать так называемые нейтронные яды, применяемые в атомной технике в ядерных котлах, с помощью которых обрываются цепные реакции. К ним относятся: изотопный кадмий с массовым числом 13 (степень обогащения 55—88%), гадолиний с массовым числом 155—157, обладающий еще большим захватом тепловых нейтронов, чем кадмий.

Инактивация нейтронными ядрами в живом белке ядерных процессов позволяет продлить жизнь человека и повысить его сопротивляемость при некоторых болезнях.

Управление микроядерными процессами организма — новое направление в медицине, которое до настоящего времени еще мало изучено.

Заглянем в недалекое будущее. Разве не интересна задача врача-геронтолога — своевременно обнаруживать у пациента нарушение физиологического обмена изотопов?

Одним из главных препятствий к достижению человечеством долголетия является рак. В борьбе с раковыми заболеваниями могут быть применены «нейтронные яды», которые гасят внутриклеточные ядерные реакции опухолевой ткани. Следует помнить, что лечебным средством являются не радиоактивные изотопы, а изотопы, подавляющие радиоактивность.

Наша атомная техника уже находится на том уровне, когда она сможет оказать всему человечеству реальную помощь в борьбе со злокачественными заболеваниями.

Дело за энтузиастами в этом вопросе».

Из интервью, данного писательницей Антоңиной Дмитриевной Коптяевой, «Литературной газете» (31 июля 1968 г.): «Около четырех лет труда я отдала рукописи с условным названием «Люди в белых халатах», которая должна превратить трилогию («Иван Иванович», «Дружба», «Дерзание») в тетралогию. Это роман о биохимиках — людях, преданных своей гуманной службе. Прототипом одной из центральных фигур этого романа послужил изобретатель Анатолий Качугин. Я хочу показать, как преодолевается консерватизм в науке».

Еще один документ.

«Мне известны работы изобретателя-биохимика Анатолия Трофимовича Качугина, посвященные проблеме лечения рака.

А. Т. Качугин очень глубоко продумал особенности обмена веществ организма, пораженного опухолевой болезнью, обмена веществ в самой злокачественной опухоли и разработал ряд препаратов, применение которых должно направленно действовать на различные стороны этого обмена, а также препаратов, облегчающих раннюю диагностику заболевания. Кроме того, А. Т. Качугин очень оригинально поставил вопрос об использовании определенных иммунологических реакций для лечения рака. Теоретические (биологические и биохимические) предпосылки работ А. Т. Качугина я считаю серьезно обоснованными и очень плодотворными, позволяющими подойти к сложной проблеме лечения рака химиотерапевтическими методами. Известные мне случаи эффективного лечения рака препаратами А. Т. Качугина подтверждают обоснованность теоретических предпосылок автора.

Член-корреспондент Академии наук УССР,
доктор биологических наук, профессор
И. М. Поляков».

Из доклада Б. Я. Качугиной.

«Если считать, что биологические процессы в живом организме связаны с цепными реакциями вследствие естественной радиоактивности живого вещества, что атомная энергия стала новой эрой в медицине и изотопы все более и более становятся чудесными помощниками человека, особенно в таких вопросах, как проблема рака, изотопная терапия и должна стать ве-

душим направлением в медицине, особенно в отношении лечения онкобольных.

Особое внимание надо обратить на изотопный кадмий с массовым числом 113. Он интересен еще и тем, что его радиус захвата тепловых нейтронов примерно в 10 раз больше, чем все другие изотопы кадмия.

Необходимо отметить, что в наших экспериментальных работах из-за дороговизны изотопного кадмия мы применяли самые минимальные его дозы.

Может показаться парадоксальным, что больной с плохим самочувствием, но со сравнительно недавним заболеванием имеет преимущество перед другим, который чувствует себя хорошо, хотя болен раком давно. К ним труднее применить какую-либо эффективную терапию, так как основной фактор падения сопротивляемости организма часто завуалирован гормональным статусом, локализацией и т. д. Вот почему часто происходит неправильная оценка инкурабельности.

Помимо применения кадмия как лечебного средства, мы применяем восстановители: гидразид изоникотиновой кислоты, соляно-кислый семикарбазид. Все они производные гидразина».

(Окончание следует)

В университетской клинике Фрайбурга и клинике Эссенабп применяется новый метод лечения рака — интраоперативная лучевая терапия. Как пишет медицинский журнал «Нойе эрцтliche», новая методика обеспечивает более интенсивное и эффективное облучение в сравнении с традиционными методами.

До сих пор при лучевой терапии облучение раковой опухоли происходило как бы со стороны. Лучи пронизывали и здоровую ткань, во избежание повреждения которой часто приходилось ограничивать дозу облучения, что приводило к снижению его эффективности.

При интраоперативном методе лечения раковая опухоль предварительно обнажается хирургическим вмешательством; насколько возможно, удаляется оперативным путем. Оставшаяся раковая ткань подвергается прямому и целенаправленному облучению. Это позволяет использовать высокие дозы облучения. При этом щадится восприимчивая к облучению здоровая ткань таких органов, как кишечник и почки, а также нервная система.

Для лечения используется линейный ускоритель электронов.

* * *

Сейчас рак для населения индустриальных стран является более серьезной угрозой, чем 20 лет назад, и в США на разработку средств лечения раковых заболеваний ассигнуются миллиарды долларов.

Национальная академия наук США считает, что правительство должно предоставлять больше средств на исследования по онкологии, и отмечает, что сейчас лишь 7% бюджета Национального института рака выделяется на эпидемиологию, а эти ассигнования надо

увеличить. Идут споры и о том, насколько больше усилий следует концентрировать на лечении рака, чем на изучении причин его возникновения. При этом отмечается, что среди молодых людей смертность от рака желудка, крови и прямой кишки снижается, а смертность среди лиц в возрасте более 65 лет возрастает.

Заболеваемость раком возрастает в США и других развитых странах. Статистика показывает, что смертность от рака мозга во всех странах среди людей старше 65 лет удвоилась, а смертность от всех видов рака (включая рак легких и желудка) возросла среди людей старше 54 лет. Заболеваемость раком мозга среди лиц старше 45 лет в США с 1972 г. увеличивается на 2% в год.

Сегодня наблюдается снижение заболеваемости раком желудка у 60-летних. В США, например, заболеваемость раком этой локализации в 1973—1987 гг. снижалась в среднем на 2,6% в год. Хотя точные причины такого снижения не установлены, предполагается, что оно является следствием улучшения диеты и методов хранения и консервирования пищевых продуктов. Если исключить рак легких и рак желудка, то общая смертность от раковых заболеваний с начала 1970-х гг. для лиц старше 54 лет возросла в США, Англии, Франции, Италии, Японии и Германии.

Однако, несмотря на то, что смертность от рака в основном снизилась среди лиц старше 65 лет, число заболеваний раком возросло и среди тех, кому меньше, и тех, кому больше 65 лет, и надо найти причину этого.

Во Франции в 1950—1987 гг. смертность среди мужчин от рака увеличивалась на 1,2% в год в основном вследствие курения и употребления алкоголя, а частота заболевания женщин раком снижалась на 0,4% в год за счет снижения заболеваемости раком шейки матки и раком желудка.

В последнее время повысилась заболеваемость раком мозга, раком молочной железы, меланомой, множественной миеломой и лимфомой, причем особенно среди старых людей, на которых падает две трети всех случаев раковых заболеваний.

С конца 1960-х гг. смертность от рака мозга почти удвоилась и в основном приходится на людей старше 65 лет. В США после 1973 г. заболеваемость раком мозга «увеличилась» драматически... вплоть до пяти раз»

для лиц старше 75 лет. Однако надо иметь в виду, что сейчас врачи более тщательно обследуют старых людей, чем 15 лет назад, и рентгеновская компьютерная томография и ядерный магнитный резонанс позволяют более безопасно и точнее исследовать повреждения мозга. Старые люди, которым раньше ставили диагноз «синильность» или «деменция», сейчас подвергаются более детальным обследованиям, и обнаруживается больше случаев появления мозговых опухолей.

И этот «диагностический эффект» может вносить больший вклад, чем действительное повышение частоты возникновения опухолей. Но надо отметить, что частота возникновения опухолей мозга начала увеличиваться до появления новых диагностических методов и продолжает увеличиваться.

* * *

Заболеваемость раком молочной железы среди женщин Северной Америки и Европы в 30 раз выше, чем среди женщин Африки и Центральной Америки, и в последнее десятилетие смертность от этого рака в богатых странах увеличивается, возможно, вследствие избытка жиров в пище и применения эстрогенов. Некоторые врачи считают повышение заболеваемости результатом усилий по раннему выявлению болезни, но отмечают, что более раннее выявление позволяет ежегодно спасать до 10 тысяч жизней.

* * *

Люди с белой кожей все чаще заболевают меланомой. В США смертность от этой болезни не очень высока (2,2 на 100 тысяч населения), но заболеваемость ею постепенно возрастает.

Наиболее часто встречается множественная миелома, но причины ее возникновения не ясны. Смертность от этой болезни среди мужчин старше 55 лет в шести развитых странах увеличивается начиная с 1960-х гг., причем с возрастом становится выше как среди мужчин, так и среди женщин.

* * *

Представитель министерства здравоохранения Японии сообщил, что в 1990 г. в Японии зарегистрировано

97 случаев заражения вирусом СПИДа и общее число больных достигло 316 человек — 237 мужчин и 79 женщин.

В период между февралем 1988 г. и декабрем 1990 г. заболели 176 японцев, две трети из которых заразились за границей.

* * *

С момента возникновения эпидемии СПИДа примерно 10 лет назад около 130 американцев были заражены вирусом СПИДа во время визита к стоматологам и другим лечащим врачам. Риск передачи вируса стоматологом пациенту колеблется от 1 на 263 158 до 1 на 2 631 579 пациентов.

СОДЕРЖАНИЕ

Современные разработки экспериментальной биологии	3
А. А. Болдырев. Горючее для мышц	3
Продолжение темы	50
И. П. Глазырина. По следам одного открытия	50
Наш информационный бюллетень	59

Научно-популярное издание

УНИВЕРСАЛЬНОЕ СРЕДСТВО

Сборник

Главный отраслевой редактор А. Нелюбов

Редактор А. Поликарпов

Мл. редактор Л. Щербакова

Худож. редактор М. Бабичева

Техн. редактор И. Белкина

Корректор И. Богданова

ИБ № 11703

Сдано в набор 24.04.91. Подписано к печати 25.06.91. Формат бумаги 84×108/32. Бумага тип. № 2. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 3,36. Усл. кр.-отт. 3,68. Уч.-изд. л. 3,30. Тираж 126 354 экз. Заказ 627. Цена 25 коп. Издательство «Знание» 101835, ГСП, Москва, Центр, проезд Серова, д. 4. Индекс заказа 916207. Типография Всесоюзного общества «Знание» Москва, Центр, Новая пл., д. 3/4