

*Мосин Олег Владимович,
Клиса Сергей Дмитриевич*

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ ПЕРВЫХ АНТИБЛАСТОМНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА

УО «Гродненский государственный медицинский университет»
Военная кафедра

Научный руководитель – старший преподаватель,
подполковник м/с Флюрик С.В.

Актуальность. Химиотерапия злокачественных новообразований – высокотехнологичный метод лечения с помощью введения в живой организм препаратов, являющихся мощнейшими клеточными ядами или токсинами. Термин ввел в оборот известный немецкий химик Paul Ehrlich в 1908 году, который на животных моделях в виде кроликов доказал возможность использования препаратов мышьяка для лечения сифилиса (*в данном случае о химиотерапии говорят как о возможности применения лекарственных препаратов для лечения инфекционного заболевания*). Впервые же антибластомные препараты для лечения опухолевых заболеваний были применены в 1942 году [1], однако оригинальное их использование предполагалось далеко не во благо человечеству.

Цель. Указать историю создания первых антибластомных препаратов для лечения онкологических заболеваний лимфатической системы человека, проанализировать цепь исторических событий, которая привела к созданию подобных химиотерапевтических агентов, обобщить и систематизировать имеющиеся данные об успешности клинических испытаний и общей выживаемости пациентов после применения первых представителей группы цитотоксических агентов.

Материалы и методы. В работе были использованы данные Американской Ассоциации по Изучению Рака (AACR), публикаций журналов Yale Journal of Biology and Medicine, Journal of the American Medical Association, литературных источников военно-медицинской тематики.

В работе использованы следующие основные методы: анализ, классификация, сравнение предоставленных в публикациях данных.

Результаты исследования. Создание препарата, являющегося одним из первых известных химиотерапевтических агентов в борьбе с онкологическими заболеваниями, имеет довольно печальную «основу».

Иприт (*горчичный газ; получил название из-за характерного запаха чеснока или горчицы*) – боевое отравляющее вещество кожно-нарывного действия, которое впервые было применено Германией против англо-французских войск у бельгийского города Ипра в период с 22 апреля 1915 года по 25 мая 1915 года. В общей сложности от газа пострадало пятнадцать тысяч человек, а около пяти тысяч из них умерли. При поражении воздушно-капельным ипритом страдали органы дыхания (ларингит, трахеит, бронхопневмония), а при поражении жидко-капельным ипритом возникали кожные проявления (эритема, буллы, язвы).

При подсчетах было выявлено, что во время Первой Мировой войны 1914-1918 годов от действия боевых отравляющих веществ (*в т. ч. и иприта*) пострадали 1 232 000 человек, еще 88 500 погибли. Но какая существует связь между применением химического оружия и изобретением противоопухолевого агента?

Дело в том, что кроме известных повреждений дыхательной, зрительной, покровной систем организма человека иприт обладал куда более страшным эффектом. В 1919 году доктор Edward Krumbhaar впервые описывает свои наблюдения за гематологическим профилем французских солдат, пострадавших от применения отравляющего газа. «Наблюдается резкое снижение количества лейкоцитов, в меньшей степени эритроцитов, в мазках периферической крови солдат, что может свидетельствовать об уменьшении количества клеток-предшественников в красном костном мозге», – писал он в своих исследованиях [2]. Неужели подобные данные можно было использовать в благих целях?

Перенесемся во времена Второй мировой войны. 7 декабря 1941 года Япония совершает нападение на Перл-Харбор,

что заставляет США вступить на арену боевых действий. Несмотря на тот факт, что 17 июня 1925 года был подписан Женевский протокол о запрете использования любых видов химического и биологического оружия, Государственное Управление Научных Исследований и Разработок США обязуется спонсировать любое учреждение, способное создать максимально летальное химическое вещество для осуществления полноценной контратаки союзников.

В 1942 году исследователи Йельского университета доктор Alfred Gilman и Louis Goodman представляют свои научные разработки по поводу токсичности двух азотистых аналогов иприта (*настоящее название – азотистые производные бис-β-хлорэтиламина*) в эксперименте на кроликах [1]. Но, что удивительно, они предлагают использовать данные вещества не только как химическое оружие, но и как алкилирующие цитотоксические агенты в борьбе с опухолями лимфоидной ткани - лимфомами.

Каким образом происходили эксперименты ученых? Alfred Gilman и Louis Goodman уже были ознакомлены с результатами исследований, подтверждающими, что одним из неочевидных кумулятивных эффектов иприта на живые существа является снижение пула циркулирующих лейкоцитов в крови. Исследователи решают модифицировать молекулу вещества до тех пор, пока не будет найден оптимальный вариант, проявляющий выраженное изменение гематологической картины в эксперименте. Среди наиболее успешных замещенных производных обнаружилось два азотистых агента – газ «HN₂»/метил-бис-(β-хлорэтил)-амина гидрохлорид (*позже известный в странах бывшего СССР как эмбихин – первый цитостатический препарат для лечения лимфогранулематоза, лимфолейкозов*) и «газ HN₃»/трис-(β-хлорэтил)-амина гидрохлорид [3].

Несмотря на тот факт, что исследования на животных были проведены удачно, ученые не стали публиковать полученные результаты, но решили испытать полученные химиотерапевтические агенты в отношении лимфом на людях. Они обратились к профессору хирургии в Йельском университете Gustaf E. Lindskog, который обязался подобрать

человека, максимально соответствующего терапевтическим критериям. И такой пациент был найден.

JD (*настоящие имя и фамилия пациента были неизвестны вплоть до 2010 года, когда кафедре патологии Йельского университета удалось полностью восстановить его оригинальную историю болезни, однако в научных материалах инициалы не подвергаются расшифровке*) на момент первого обращения в New Haven Hospital 24 февраля 1941 года страдал от опухоли шейных лимфоузлов, которая достигала размеров 11x9x4 см и мешала ему нормально разговаривать, есть, поворачивать шею. Биопсия образования подтвердила лимфосаркому (*Неходжкинскую лимфому*). JD была назначена лучевая терапия, однако вскоре ему пришлось перевестись в Yale Tumor Clinic, где на момент 25 мая у него наблюдались множественные подчелюстные и аксиллярные метастазы, нарушение функций дыхания, дисфагия, потеря веса. Казалось, что его уже невозможно спасти [3].

В 10 часов утра 27 августа 1942 года пациенту была назначена первая доза цитотоксического агента внутривенно из расчета 0.1 мг/1 кг массы тела. 29 августа процедура была повторена, но с дозировкой, десятикратно превышающей таковую 27 августа. JB отметил, что впервые за долгое время смог спокойно поспать ночью, к нему вернулся аппетит. К 27 сентября был достигнут максимальный эффект от химиотерапии: биопсия аксиллярных, подчелюстных, надключичных лимфоузлов, которые к тому времени перестали даже пальпироваться, подтвердила присутствие фиброзной ткани, маркеров хронического воспаления, но не опухолевой ткани. К сожалению, 15 октября 1942 года опухоль вернулась: пациент пожаловался на резкое ухудшение аппетита и затруднение в произношении длинных предложений. В период с 15 октября по 1 декабря 1942 года пациенту было назначено 2 курса (*3-дневный и 6-дневный*) дозой из расчета 0.1 мг/1 кг. JD умер 15 декабря 1942 года; аутопсия выявила тотальную аплазию красного костного мозга, присутствие лимфосаркомы в подмышечных и надключичных лимфоузлах, эрозию и геморрагические процессы в слизистой ротовой полости [3].

Выводы. Результаты исследований Alfred Gilman, Louis Goodman, Gustaf E Lindskog, Thomas Dougherty удалось опубликовать только в 1946 году, когда необходимость в засекреченности экспериментов отпала в связи с окончанием Второй мировой войны. К тому времени азотистые аналоги иприта были испытаны на 67 пациентах с разными опухолями лимфатической системы [3].

Практически во всех испытаниях наблюдалась схожая картина: ударная доза введенных веществ вызывала резкое улучшение состояния пациента, однако полностью завершить процесс не удавалось – при рецидиве онкологического процесса каждый новый сеанс химиотерапии приносил все меньше пользы. В среднем, летальный исход наступал в течение 6-12 месяцев. Однако не стоит отрицать, что вышеупомянутые ученые внесли наивысший вклад в развитие нехирургического лечения онкологических заболеваний. Именно 1942 год считают годом рождения противоопухолевой терапии, когда ученым удалось не только целенаправленно применить вещества для уничтожения патологических клеток, но и подтвердить успешность данного процесса в организованных клинических испытаниях.

Литература

1. Aacr.org – American Association for Cancer Research (AACR) [Электронный ресурс] / A History of Cancer Chemotherapy – электр. текстовые дан. – Режим доступа: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/68/21/8643>, свободный. – Дата доступа : 02.03.2018.
2. Krumbhaar, E.B. Role of the blood and the bone marrow in certain forms of gas poisoning / E. B. Krumbhaar // J Am Med Assoc. – 1919. – Vol. 1, № 72. – P. 39-41.
3. Goodman, L.S. Nitrogen mustard therapy: use of methyl-bis(beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders / L.S. Goodman, M.M. Wintrobe, W. Dameshek // JAMA. – Vol. 1, № 132. – P. 126-132.