

Перфторан - "Голубая кровь"

В конце 70-х годов сотрудник Института биофизики АН СССР профессор Феликс Федорович Белоярцев изобрел препарат - заменитель человеческой крови. Научное название его - перфторан, однако чаще препарат этот называют "голубой кровью". Он и в самом деле имеет бело-голубой цвет. Казалось бы, это событие принесет славу его авторам и спасение многим тяжелобольным людям. Но не следует забывать, в какой стране было сделано открытие. Человек, который посвятил себя спасению других людей, поплатился за это жизнью.



Ф.Ф. Белоярцев

Доктор биологических наук, профессор кафедры биофизики физфака МГУ Симон Шноль назвал изобретение "голубой крови" последней трагедией науки в СССР.

- В конце 70-х годов по "специальным каналам" правительство СССР получило сообщение о проводимых в США и Японии работах по созданию кровезаменителей на основе перфторуглеродных эмульсий, - вспоминает Симон Эльевич. - Было очевидно стратегическое значение этих исследований. При любой войне, и особенно ядерной, жизнь уцелевшего сразу после ударов населения зависит, прежде всего, от запасов донорской крови.

Как раз в то время в нашей стране возникла катастрофическая нехватка донорской крови, и нужда в ней все возрастала (вспомним Афганистан и другие "горячие точки"). Сохранение донорской крови - чрезвычайно сложное дело. Но этого мало. Донорская кровь часто заражена вирусами. Случаи заболеваний гепатитом в результате переливания крови все более учащались. А тут на мир надвинулся СПИД. В верхах забили тревогу. И правительство поручило Академии наук решить эту проблему. Так и родилась срочная программа "Искусственная кровь". Исследователи приступили к работе.

В основу нового препарата были положены перфторированные углероды (ПФУ), способные растворять в себе кислород и углекислый газ, то есть выполнять функции газообмена, как и природная кровь. Класс ПФУ практически бесконечен, как и многие классы органических соединений. Углеводороды переходят в ПФУ путем замещения в их молекулах водорода на фтор. Перфторуглероды - слабо полярные соединения, в

которых растворимость газов увеличивается по мере уменьшения полярности. Растворимость газов в чистых жидких ПФУ очень высокая - около 50 об. % O_2 и 200 об. % CO_2 .

Перфторуглероды — химически инертные, так как покрыты "шубой" из фтора, ковалентно связанного с углеродом. Энергия связи C-F больше, чем энергии связи C-H: для CH_3-F она равна 119 ккал/мол, а для CH_3-H - 99 ккал/мол. Длина связи для фтора так же мала, как и для водорода (длина связи CH_3-H 1.09 А, CH_3-F 1.39 А).

Замещение водорода на фтор почти не изменяет объема молекулы, но делает ПФУ-соединение "жестким". Перфторуглероды не ингибируют деления лимфоидных клеток в культуральных системах и не продуцируют aberrаций хромосом в делящихся клетках, они могут служить хорошим субстратом подложек для культивирования клеток.

ПФУ-соединения приблизительно в два раза тяжелее воды и в ней практически не растворяются, поэтому для целей кровезамещений необходимо приготовить эмульсию из перфторуглеродов. Для ее изготовления требуются поверхностно-активные вещества, в противном случае смесь будет плохо эмульгироваться и быстро расслаиваться.

В 70-х годах после работ Л. Кларка, Р. Гетера, Р. Наито и других идея "создать эффективный кровезаменитель на ПФУ" овладела многими исследовательскими группами во всем мире.

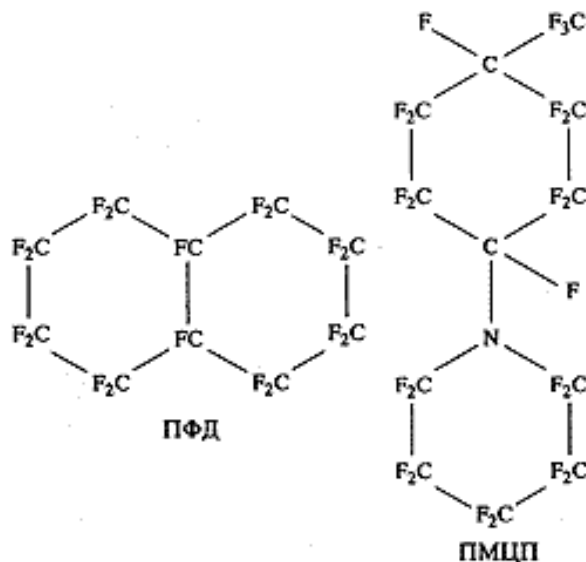
Наибольший успех выпал на долю коллектива ученых, которых не баловали ни вниманием, ни щедрыми дотациями. Да и лаборатория их находилась не в Москве, а в небольшом городке Пущине на Оке. Но это были настоящие, талантливые ученые, во главе которых стоял блестящий экспериментатор профессор Ф. Ф. Белоярцев.

В медицине редко удается стать доктором наук в молодом возрасте. Белоярцев получил докторскую степень по анестезиологии в 34 года. Он работал в престижном



Эритроциты

процветающем учреждении - Институте сердечнососудистой хирургии Академии медицинских наук. Ему хотелось углубиться в науку, в "причины явлений". Он рано защитил докторскую диссертацию потому, что на самом деле работал в медицине буквально с раннего детства.



Структурные формулы компонентов перфторана: ПФД – перфтордекалин и ПМЦП – перфторпараметилциклогексилпиперидин.

Впервые весть о создании перфторана, совместимого с организмом человека, прозвучала в 1982 году на съезде биофизиков. Уже тогда Белоярцев смело заявил о широких перспективах внедрения искусственной крови в медицинскую практику. И все, кто приезжал в Пущине, могли увидеть настоящие чудеса. Например, кролика с искусственной кровью. Препарат представлял собой жидкость голубоватого цвета (отсюда изысканное название - "голубая кровь") и обладал, помимо многих полезных свойств, поистине уникальным: мог доставлять кислород через мельчайшие капилляры. Это было грандиозным открытием, так как при большой потере крови сосуды сжимаются и не пропускают донорскую кровь, а вместе с ней кислород. О "голубой крови" заговорили как о панацее для рода человеческого. К концу 1983 года препарат был готов к клиническим испытаниям.

Белоярцев был поглощен этой работой: он не спал сутками, ездил по несколько раз в день за нужными приборами и препаратами из Пущина за 120 километров в Москву, тратя на это всю свою зарплату и наивно полагая, что все вокруг разделяют его одержимость. *"Ребята, мы делаем большое дело! Все остальное неважно"*.

В исследованиях американских и японских ученых, создававших свои препараты перфторуглеродов в качестве кровезаменителей, наступил кризис. Животные часто

погибали после введения препаратов. Погибали от закупорки сосудов. Дело было в ошибочной тенденции. Они стремились обеспечить возможно более быстрое выведение препарата из организма. Для этого они делали эмульсию из относительно крупных капель - чем крупнее капли эмульсии, тем легче они слипаются, образуя мицеллы, поглощаемые фагоцитами. Но при этом неизбежна закупорка мелких сосудов.

Белоярцев с коллегами пошли по другому пути.

Они стали готовить эмульсии с возможно более мелкими частицами. Идея эта, возможно, пришла к ним из работ специалиста в области коллоидной химии Натальи Петровны Коноваловой, но рабочий контакт с ней не получился. Для приготовления таких частиц понадобилось создание специальных аппаратов. На изготовление этих аппаратов - их делал замечательный умелец из Черноголовки, и были необходимы большие суммы наличных денег.

Средний размер частиц эмульсии в перфторане около 0,1 микрона. Размер эритроцита 7 микрон. Это соотношение обусловило все их успехи.

Почти все виды функциональных расстройств в медицине в конце концов связаны с нарушениями кровоснабжения. Сжимаются капилляры, ухудшается кровоток, уменьшается снабжение клеток кислородом. В бескислородной среде начинает преобладать гликолиз - расщепление глюкозы до молочной кислоты. Закисляется среда, еще больше сжимаются капилляры, еще меньше доходит до данного места кислорода, и так до полного перехода на бескислородный режим. Так бывает при воспалении, так происходит при травмах.

Мелкие частицы перфторэмульсии проникают через сжатый капилляр. Они несут мало кислорода, меньше, чем принес бы эритроцит, "кислородная емкость" перфторэмульсий значительно ниже, чем в нормальной крови. Но маленькая струйка кислорода изменяет ход процесса. Капилляры несколько расширяются. Поток частиц эмульсии возрастает. Капилляры открываются еще поток кислорода еще возрастает. Наконец, просвет капилляров становится достаточным, чтобы "протиснулись" эритроциты. Кровоснабжение восстанавливается.

Имели ли авторы в виду эту картину, когда пошли по пути уменьшения частиц эмульсии? Не известно. Может быть, имели. Белоярцев - автор книг по анестезиологии, Маевский - врач биофизик и биохимик. С.Воробьев - выпускник Ижевского университета, где его первый учитель, профессор Э.К.Лайзан, всю жизнь

занимался физиологией эритроцитов. А может быть, они лишь потом осознали, сколь замечательны результаты их выбора мелких частиц. Это уже неважно.

Как было отмечено, американские и японские исследователи использовали крупные частицы, чтобы обеспечить выведение перфторпрепаратов из организма. В опытах лаборатории Белоярцева было показано, что мелкодисперсные препараты довольно быстро выводятся из организма. Путь их выведения оказался неожиданным - через легкие. Гидрофобные микрокапельки проходят через огромную поверхность (гидрофобных!) мембран легочных альвеол. Все это вызывало энтузиазм и ощущение успешного решения задачи чрезвычайной важности. Прошло всего около трех лет.

Испытания перфторана на лабораторных животных шли успешно.

Перфузируемые перфтораном кроличьи сердца сохраняли сократительную способность намного дольше, чем при перфузии физиологическим раствором. В перфторане прекрасно росли клеточные культуры. По двору института прогуливали собаку, 70% крови которой было замещено на перфторан. Через полгода эта собака принесла здоровых щенков.

В результате ученые из провинциального Пущино продвинулись гораздо дальше своих зарубежных коллег. После 2000 экспериментов на животных 26 февраля 1984 г. Фармкомитет СССР дал разрешение на проведение 1-й фазы клинических испытаний. 15 марта 1985 года было дано разрешение на проведение 2-й фазы клинических испытаний препарата перфторан "в качестве кровезаменителя с функцией переноса кислорода в лекарственной форме, эмульсия во флаконах... Испытания провести в следующих клинических учреждениях: Главный военный клинический госпиталь им. Бурденко (300 флаконов), Военно-медицинская академия им. Кирова (300 флаконов), кафедра детской хирургии 2-го Московского Ордена Ленина государственного медицинского института (200 флаконов), Институт хирургии им. Вишневского (300 флаконов), Институт трансплантологии (300 флаконов), Днепропетровский медицинский институт (300 флаконов) ... в каждом учреждении не менее, чем на 50 больных. ... Поручить разработчику препарата обеспечить указанные клиники копией решения Фармкомитета, утвержденной инструкцией по 23-й фазе клинических испытаний, паспортом-спецификацией с указанием результатов контрольных анализов (и пр.) ..."

В ходе этих испытаний особо впечатляющие результаты были получены при хирургических операциях на "сухом" сердце, когда организм снабжается кровью

посредством аппарата искусственного кровообращения, а сердце омывают и перфузируют отдельно. Перфузия перфтораном дала прекрасные результаты.

Еще до получения разрешения на клинические испытания перфторана в качестве частичного кровезаменителя на людях в Москве шестилетняя девочка была сбита троллейбусом. С переломами в тазобедренной области и травмой головы она была доставлена "скорой помощью" в ближайшую детскую больницу. Там ошиблись с группой крови, перелили не ту кровь. Смерть казалась неизбежной. Врачи, ежедневно видящие эти страшные картины, были готовы смириться с этой неизбежностью. Родители, не покидавшие больницу, эту мысль отвергали. Был собран консилиум. Профессор В.А. Михельсон, детский хирург, друг Феликса Белоярцева, сказал: "Последняя надежда - у Феликса есть какой-то препарат...". Консилиум с участием зам. министра здравоохранения, детского хирурга профессора Исакова постановил: "по жизненным показаниям, просить проф. Белоярцева ..."

Белоярцев услышал просьбу по телефону и бросился в автомобиль - от Пущино до Москвы около 120 км он привез две ампулы перфторана. В Пущино у телефона остался Маевский. "Что делать, - позвонил через некоторое время Белоярцев, она жива, после введения первой ампулы, кажется, стало лучше, но наблюдается странный тремор?" (дрожь). - "Вводи вторую !" - сказал Маевский. Девочка выжила.

В 1999 году была показана телевизионная передача о перфторане. В какой-то момент в студию вошла высокая розовощекая девушка лет 20, что называется, "кровь с молоком". Как выяснилось, это и была бывшая пациентка - Аня Гришина, студентка, спортсменка, красавица...

Следом за Аней перфторан спас еще 200 солдат в Афганистане.

Огромное внимание к заменителю крови было, конечно, не случайным. Самые видные медики считали, что перфторан поможет при лечении таких грозных болезней, как гемофилия, белокровие, анемия и даже спид. "Голубая кровь" была необходима также при длительной консервации органов, предназначенных для пересадки (сроки их "жизни" возрастали раз в 20!).

Казалось бы, после столь победных испытаний препарату обеспечено великое будущее, а его создателям - премии и почести. Весной 1985 г. работы по производству и испытаниям перфторана были выдвинуты на соискание Государственной премии СССР. По нормам, в коллективе, выдвигаемом на премию, должно быть не больше 12 человек. В числе кандидатов на лауреатство, кроме химиков, синтезировавших все компоненты, были три основных создателя перфторана: Белоярцев, Маевский,

Исламов. Видимо это и стало одной из причин всех последующих несчастий. По законам системы высокие премии должно получать только *высокое начальство*.

Перед выдающимся открытием стали возникать всевозможные барьеры, неожиданно началась кампания по его дискредитации. Недруги Белоярцева уверяли, что разработанная им "голубая кровь" приносит больше вреда, чем пользы. Постепенно развернулась самая настоящая травля выдающегося ученого.

На начало октября в Пущино был назначен большой симпозиум, посвященный применению перфторуглеродов в медицине. Там можно было надеяться выяснить истину. Однако приказом Ю.А.Овчинникова симпозиум был запрещен почти накануне открытия.

Началось с анонимок. В медицинские институты, дававшие положительные отзывы о перфторане, стали поступать подметные письма со ссылками на авторитетные мнения академиков. Такие же злобные послания приходили и в партийные органы с той, однако, разницей, что здесь упор делался на "авантюризм" ученых из Пущино и даже на "вредительство". Конечно, партийные руководители не могли не откликнуться. Скоро в Институт биофизики приехала проверочная комиссия. Понятно, члены ее в свойствах искусственной крови ничего не понимали, но зато отметили, что у биофизиков не налажена политическая учеба, что ученые слабо участвуют в заседаниях парткома, и тому подобное. И в хозяйственной деятельности заметили промахи. К партийным следователям присоединились контролеры из ОБХСС.

Первый удар принял на себя директор Института биофизики, доктор наук, автор многих изобретений и монографий Г. Р. Иваницкий. Он всеми силами защищал научную честь лаборатории Белоярцева. Кончилось тем, что строптивного директора сняли с этой должности и вдобавок исключили из рядов КПСС.

КГБ активно включилось в расследование (ими же, как потом оказалось, распространяемых слухов). Представители КГБ вызывали к себе сотрудников на многочасовые допросы. Их интересовали лабораторные журналы с протоколами испытаний и измерений, они получили письма - жалобы сотрудников, у которых Белоярцев "изъял" часть премии, выясняли, куда пошли деньги. Их интересовал расход спирта в лаборатории. Они полагали себя компетентными во всех вопросах.

Сказался опыт многих десятилетий советской власти. Без законных оснований и предъявления официальных документов на право допроса они терзали сотрудников. Это ладно, это их обычай. Но и сотрудники не протестовали и послушно отвечали на их

безграмотные и беспардонные вопросы. У Маевского потребовали лабораторные тетради. И он отдал их, что сделало невозможным продолжение ряда исследований. Он рассказал им не только об успехах разработки перфторпрепаратов, но и обо всех нерешенных вопросах. Их интересовало только последнее - для "дела".

Следователи не гнушались даже самыми абсурдными обвинениями - например, будто бы Белоярцев воровал спирт из лаборатории, продавал его, а на вырученные деньги строил себе дачу. Против Феликса Белоярцева и его коллег было возбуждено уголовное дело. Их обвинили в том, что они испытывают на людях препарат, официально не зарегистрированный Минздравом.

- Белоярцев сильно изменился, - вспоминает Симон Шноль. - Вместо веселого, остроумного, энергичного мужчины, окруженного единомышленниками и влюбленными женщинами-коллегами, мы видели опустившего руки, разочарованного человека. Последней каплей в этой дикой истории стал обыск на той самой даче, которую якобы построил Феликс на "ворованные" деньги. Это был старый деревянный домик, в котором по горло занятый работой Белоярцев не был уже несколько лет. Он попросил разрешения ехать туда на своей машине. Следом "хвостом" двигались люди из "органов". После двухчасового обыска, во время которого они, естественно, ничего подозрительного не обнаружили, Феликс с их разрешения заночевал на даче. Утром сторож нашел Феликса Федоровича мертвым. Через некоторое время на имя друга Белоярцева Бориса Третьяка пришло письмо, отправленное накануне самоубийства:

"Дорогой Борис Федорович! Я не могу больше жить в атмосфере этой клеветы и предательства некоторых сотрудников. Побеспокойтесь о Нине и Аркаше. Пусть Г.Р. (Генрих Романович Иваницкий. - Авт.) поможет Аркадию в жизни... Ваш Ф.Ф."

Клеветники добились своего. Замечательное, очень нужное дело рухнуло. Дальнейшие исследования "голубой крови" и ее опытное производство прекратились. Но оказалось, что противники рано праздновали победу. Уже упомянутый выше профессор Г.Р. Иваницкий не сдался. Он поклялся очистить имя изобретателя искусственной крови от клеветы и грязи. В день похорон Иваницкий подал генеральному прокурору СССР протест "О доведении до самоубийства профессора Белоярцева". В Пущино вновь приехала "комиссия", провела "проверку" и вынесла заключение: Белоярцев покончил с собой "под тяжестью улик".

Иваницкий хорошо знал, кто был главным инициатором позорной кампании интриг вокруг создателей "голубой крови". Это был вице-президент АН СССР академик Ю.А. Овчинников. Он был инициатором этих работ. Он же несет основной груз

ответственности за трагический финал всей этой истории. Человек ярких талантов, Ю.А. в моих глазах символическая фигура, почти идеальный портрет руководящего партийно-административного деятеля последних лет существования СССР. Он вполне мог быть председателем Совета Министров или даже Генеральным секретарем КПСС. Блестяще окончив химфак МГУ, он очень быстро "сделал научную карьеру" - прошел все стадии от секретаря бюро ВЛКСМ и секретаря партбюро, зам. директора престижного научного Института биорганической химии АН СССР, в очень раннем возрасте был избран в члены-корреспонденты и в академики. Подолгу бывал в заграничных командировках, где установил дружеские контакты с выдающимися биохимиками и химиками мира. Ощущение безграничной власти пришло к нему с ростом калибра занимаемых им административных постов. Долгие годы он был всесильным вице-президентом АН СССР, управлял всеми химическими и всеми биологическими исследованиями Академии. Ему в значительной степени обязаны мы относительно высоким уровнем молекулярно-биологических исследований в стране. Ему обязаны мы также и пренебрежением и отставанием многих других направлений. Он был артистичен и эффектен. Но он не чувствовал ограничений, свойственных истинной науке. Статья Г.И.Абелева "Этика - цемент науки" вызвала у него гнев, обрушившийся на опубликовавший статью популярный журнал "Химия и жизнь". Красуясь и смеясь, рассказывал он в большой аудитории о соревновании с западными лабораториями: кто быстрее определит аминокислотную последовательность в белке ферменте трансаминазе. Узнав, что его могут опередить, он специально опубликовал несколько фрагментов с неверной последовательностью. И пока "они" разбирались, мы завершили секвенирование (определение последовательности). За эту (саму по себе чисто техническую) работу была присуждена Государственная премия. Он был тесно связан с самыми высокими инстанциями КПСС и КГБ. Он мог все. От него зависело продвижение по службе и по степеням множества людей. От него зависели, в конце концов, выдвижение и выборы в академики и члены-корреспонденты. От него зависело финансирование институтов и отдельных исследований, предоставление им валюты и уникальных приборов. Он был всевластен.

Что руководило этим известным химиком и биохимиком, вице-президентом АН СССР, Героем Социалистического Труда? Понять мотивы чиновников от науки не так уж и сложно. Академики не могли смириться с тем, что выдающееся открытие сделал "какой-то там профессор". Свою трагическую лепту внесли также натянутые отношения

Иваницкого с руководством и всемогущим тогда КГБ. В значительной степени удар был направлен именно против него.

Как это так, что "голубая кровь" была приготовлена в лаборатории, а не в кабинете начальника!? Стереть в лагерную пыль выскочку! Что, времена уже не те? Это мы еще посмотрим!

Вскоре после смерти Белоярцева уголовное дело было закрыто: ни одна из "жертв" эксперимента не была погублена, наоборот, перфторан для всех оказался спасительным. Состав преступления не нашлось.

В конце 80-х годов уже во всем мире активно шли работы над перфтораном. Некоторые иностранные фирмы изъявили готовность... продавать нашей стране искусственную кровь!

В академической среде стали открыто говорить о том, что изобретение Белоярцева и его сотрудников оклеветано, что люди, загубившие "голубую кровь", исходили не из государственных, а из корыстных, клановых интересов. Доброе имя Феликса Белоярцева было решено реабилитировать. Спустя 17 лет медицинское сообщество вручило группе разработчиков перфторана национальную премию "Признание", тем самым как бы извиняясь за ошибку. Белоярцев оказался первым в этом списке - посмертно.

Группа энтузиастов во главе с Г.Р. Иваницким после долгой и тяжелой борьбы сумела-таки добиться повторной проверки перфторана фармакологами. И он был снова разрешен для применения в наших клиниках.

- Исследуя перфторан, мы все время наталкивались на сюрпризы, - рассказывает директор Института биофизики РАН в Пущино Генрих Иваницкий. - То, что он великолепно заменяет донорскую кровь, было ясно с самого начала. Однако, как и всякий препарат, перфторан имеет побочные действия. Например, на какое-то время он оседает в печени. Мы считали, что это существенный недостаток, и пытались с ним бороться. Но потом оказалось, что с помощью перфторуглеродов в печени происходит синтез определенных химических веществ, очищающих ее от шлаков. Это означает, что с помощью "голубой крови" можно лечить, например, цирроз печени, а также гепатиты.

Или вот еще один вариант счастливого применения побочного действия. Когда больному вводят перфторан, у него возникает озноб, похожий на гриппозное состояние, - это активизируется иммунная система. Оказывается, перфторан можно использовать в качестве стимулятора иммунной системы, если она ослаблена.

Снова началось опытное перфторана производство. На "родине" искусственной крови, в Пущине, возникло акционерное общество - фирма "Перфторан". К ней подключились американцы и фирма "Альянс", также много лет работающая над созданием синтетической крови. Американские ученые провели экспертизу русского перфторана и признали его лучшим в мире, лучшим, чем шведский, японский и прочие.

При всем ее трагизме история профессора Белоярцева довольно типична для нашей науки. В том числе – и современной. Ученым сильно усложняют жизнь нехватка реактивов, отсутствие доступа к оборудованию, мизерная зарплата и многочисленные административные рогатки. Но главное заключается не в этом. Научные работники, которые, не смотря на все трудности, достигают существенных результатов, часто принимают на себя настоящий удар системы. Сразу же слетается стая чиновников, что пытаются втоптать ученых в грязь. Их мотивы весьма просты: от банального желания "примазаться" к чужим результатам до попыток уничтожить людей, которые работают. Ведь на их фоне становится очевидной бездеятельность целых институтов. Примеров масса. Вспомним геолога Л. Попугаеву - первооткрывательницу якутских алмазов. На ее долю также выпало достаточно травли. Дошло до того, что "добрые коллеги" вынесли рабочий стол Попугаевой в коридор. Вспомним Б.П. Белоусова, который открыл исключительно важную колебательную реакцию (она теперь носит его имя). Профессор Белоусов восемь лет не мог опубликовать свои работы. А когда, наконец, к нему пришло признание, ученый отказался принимать дальнейшее участие в исследованиях: видимо после многих лет насмешек и непонимания у него пропало всякое желание работать. Другой выдающийся ученый, который посвятил большую часть жизни исследованию реакции Белоусова – А.М. Жаботинский в 1991 г. эмигрировал в Америку. Разумеется, не от хорошей жизни. А сколько их коллег так и останутся неизвестными, потому что они не сумели пробиться через колючую проволоку системы.

Молодым людям, которые планируют посвятить себя науке, следует четко осознавать, с чем они могут столкнуться. И действовать адекватным образом. Знание – это главное оружие ученых.

Составил В.Н. Витер

Использованы материалы:

Г.Р. Иваницкий, С.И. Воробьев *Кровезаменитель "перфторан"* Вестник РАН

С. Шноль *Накануне распада страны "Голубая кровь"* Знание-Сила

Г. Черненко *"Голубая кровь" профессора Белоярцева* (hramn.narod.ru)