



Игорь Макаров, Макаров Игорь | 2007

УБИЙЦЫ ВИРУСОВ



Петербургские энтомологи, создавшие новое поколение противовирусных лекарств на основе иммунной системы насекомых, способны осуществить прорыв в биофармакологии

На южном берегу Финского залива, посреди старинного английского парка Сергиевка в Петергофе, стоит усадьба герцога Лейхтенбергского. Здесь в 1921 году был организован первый в стране биологический научно-исследовательский институт, сегодня – НИИ биологии Санкт-Петербургского государственного университета. Несколько ветхих зданий посреди заснеженного леса – заповедник, в котором сохранились не только редкие виды птиц и насекомых, но и особый, полупатриархальный уклад жизни. За скрипучей дверью – велосипеды, в длинном коридоре – байдарка. В полупустом дворце жизнь идет тихо и размеренно. Биологи изредка выходят из лаборатории, чтобы проверить, как себя чувствуют в огромных аквариумах, накрытых сетками, мухи семейства каллифорид.

В Кавалерском корпусе, который несколько десятков лет занимала лаборатория энтомологии, недавно появился новый квартирант – лаборатория биофармакологии, созданная для того, чтобы применить разработки энтомологов в медицине. Десять лет назад нынешний заведующий лабораторией **Сергей Черныш** со своими сотрудниками на самой незамысловатой аппаратуре начал исследования иммунной системы насекомых, которые привели его к открытию нового класса веществ, обладающих уникальной противовирусной активностью. Пройдя через отчаяние 1990-х, потерю авторских прав, новые открытия и самостоятельную коммерциализацию уже новейших разработок, ученые создали на базе лаборатории компанию «Аллофарм», сегодня – единственного в мире разработчика лекарственных препаратов на основе иммунной системы насекомых.

О пользе насекомых

Неторопливый быт Сергиевки обманчиво подкрепляет шаблонный образ энтомологов – оторванных от жизни собирателей насекомых. Лучшие годы Сергей Черныш провел, по его собственным словам, «завязывая бантики на личинках» – ниточкой отделяя голову личинки от тела, чтобы потом изучать воздействие факторов стресса на их иммунный ответ. И обнаружил, что реакции стресса и адаптации к нему у насекомых и млекопитающих очень похожи. А значит, чтобы понять, как лечить человека, нужно изучать насекомых.

«Насекомые – это бесконечный источник находок для биологов, – восхищается Черныш. – Природа поставила на них миллионы экспериментов, сегодня известно более 2 млн видов насекомых, это самый разнообразный и обширный класс живых существ на Земле, 90% всех животных на планете составляют именно они. Больше того, это один из самых древних классов. Насекомые – исконные обитатели суши, позвоночные – предки человека – появились на ней гораздо позже».

Основоположники иммунологии – Илья Мечников и Сергей Метальников – придавали работе с насекомыми серьезное значение. Характерно, что большую часть своих открытий они сделали вдали от дома, во Франции, где по сей день почитаются как отцы-основатели этой науки. Попав в середине 1990-х в университет Луи Пастера в

Страсбурге, в лабораторию одного из создателей современной иммунологии насекомых, профессора Жюля Хоффмана (сегодня – президент Академии наук Франции), Черныш смог продолжить свои исследования на идеальной экспериментальной базе. К тому времени заниматься наукой в России стало почти невозможно. Институт перестал получать финансирование, лаборатории должны были самостоятельно искать средства к существованию. В тот момент на базе лаборатории Хоффмана шло создание компании «Энтомед», целью которой было коммерциализовать разработки в области получения антибиотиков из насекомых.

«У насекомых, в отличие от человека, отсутствует приобретенный иммунитет, – объясняет Черныш. – Зато механизмы естественного, врожденного иммунитета отшлифованы эволюцией с ювелирной точностью: в ответ на внешний раздражитель в их организме возникает целый букет разнообразных веществ, которые немедленно нейтрализуют бактерии, грибки или вирусы».

Французские исследователи в основном экспериментировали на мухах-дрозофилах, а петергофская лаборатория, подключившаяся к их исследованиям, изучала широкий спектр видов, пытаясь понять закономерности распределения пептидных антибиотиков в различных группах насекомых. «В Европе элемент моды в науке очень силен – с конца 1980-х все бросились в генетику и молекулярную биологию. Специалистов, которые могут выйти в поле с сачком и определить тот или иной вид, остались единицы. Нам же помогала классическая подготовка и бедность», – вспоминает Черныш.

За несколько лет «Энтомед» провел фундаментальную научную работу – были изучены и классифицированы антибиотики сотен видов насекомых. Однако инстинкт экспериментаторов сгубил французских ученых. Стараясь изучить все разнообразие защитных веществ, они так и не смогли найти какое-то одно, которое можно было бы превратить в лекарство. «Энтомед» обанкротился. Уже тогда Сергей Черныш понимал: следовать в фарватере французских коллег – дело бесперспективное, надо найти что-то свое. В отличие от французов, он решил сосредоточиться на поиске не антибактериальных, а противовирусных веществ.

Экстракт из личинок

В петергофской лаборатории аспирант-энтомолог Андрей Яковлев иммунизирует хирургических личинок. Тонкой иглой он протыкает их защитный покров, вводит бактерии, а через некоторое время берет на анализ кровь – гемолимфу, в которой уже содержатся защитные вещества, выделенные иммунной системой.

Взяв прозрачную чашу Петри, на дне которой находится засев бактерий, и капнув в нее экстракт личинок, Андрей показывает, как защитные вещества насекомых быстро очищают часть дна. Рядом пятнышко размером поменьше, оставленное каплей антибиотика левомецитина: через некоторое время оно начинает зарастать – бактерии адаптировались к нему. Эффективность экстракта насекомых налицо. К смеси разнообразных защитных веществ, каждое из которых имеет свою мишень, бактерии и вирусы приспособиться не могут.

Хирургические личинки (в просторечии опарыши) были известны мировой хирургии еще со времен наполеоновских войн: попадая в рану, они уничтожали мертвые ткани, спасая тысячи солдат от заражения крови. Использовал их во время Крымской войны и русский хирург Николай Пирогов. Развиваясь, личинки превращаются в мух семейства каллифорид – такой же классический объект для исследований биологов, как муха-дрозофила. Для постоянных исследований в лаборатории энтомологии еще в советское время была создана круглогодичная культура этих личинок и мух. Они развиваются при определенной температуре в специальных металлических ящиках, а затем перекочевывают в большие прозрачные контейнеры в институте. В результате биологи могут производить биомассу личинок практически в промышленных масштабах.

Заинтересовавшись противовирусными свойствами экстракта веществ в гемолимфе насекомых, петергофские энтомологи решили сделать на них ставку. Однако денег на продолжение исследований не было, сама лаборатория оказалась на грани распада. В этот момент на перспективные разработки обратил внимание корейский биотехнологический фонд, искавший недооцененные проекты в медицине. Бизнесмены предложили лаборатории Черныша финансирование исследований в обмен на передачу инвестору права на коммерциализацию результатов разработок. «Мы с радостью ухватились за эту возможность, – разводит руками Черныш. – Тогда это представлялось единственным способом продолжить исследования. Продавать что-то на основе своих разработок мы не собирались».

В течение трех лет биологи выделяли вещество в чистом виде, дешифруя фракцию за фракцией. Бегали по институтам, выполняя работу по частям на доступном оборудовании. Найденный белок назвали аллоферон. И занялись изучением его свойств. Начали с того, что вводили аллоферон мышам, инфицированным летальной дозой вируса человеческого гриппа. Мыши выживали. Потом интерес ученых обратился к вирусам герпеса, гепатита В, еще позже – онкогенным вирусам папилломы человека.

За период с 1996-го по 2002 год корейцы вложили в исследования, доклиническую и клиническую подготовку более 2 млн долларов. Они были заинтересованы в том, чтобы опробовать препарат в России, провести здесь относительно недорогие «доклинику» и «клинику», а потом вывести его на корейский и мировой рынок. «Российский рынок изначально не был для них приоритетным. В итоге препарат „Аллокин-Альфа“ (аллоферон-1), зарегистрированный в 2002 году как средство против генитального герпеса и острого гепатита В, не занял на российском рынке того места, которое он по праву заслуживает», – с сожалением констатируют его создатели. Перебои с производством и поставками не позволяют ему найти широкого применения в медицине.

Пособник киллеров

«Аллоферон – это пептид, короткий белок, – директор по науке компании „Аллофарм“ Дмитрий Тулин рисует на листке бумаги модель молекулы. – Обычные белки, например белок гемоглобина, состоят из огромного количества аминокислот. Это сложные молекулы, которые имеют вторичную и третичную структуру, особым образом уложены. У аллоферона только тринадцать аминокислот. Поэтому его гораздо легче синтезировать, чтобы затем производить в промышленных масштабах и использовать в качестве противовирусного лекарства».

«Настоящих противовирусных препаратов в мире единицы, тогда как антибиотиков – многие сотни», – объясняют сотрудники лаборатории Черныша. Именно поэтому они решили сконцентрироваться на этом направлении. Бактерия – это полноценный живой организм, она дышит, питается, делится, у нее полные метаболические циклы. Из-за того что человек довольно давно разошелся с ней в эволюции, она все эти функции выполняет немного по-своему. И это замечательное свойство для того, чтобы специфически воздействовать именно на бактериальные клетки, не поражая при этом клетки организма.

С вирусами бороться гораздо сложнее. Они не дышат, не питаются, не способны воспроизводить сами себя. Грубо говоря, вирус представляет собой мембрану, внутри которой заключен кусочек ДНК. Для самовоспроизведения вирусы используют клетки хозяина – это клеточные паразиты. Попадая внутрь, они встраивают свой генетический материал в ядро клетки и заставляют ее продуцировать вирусные частицы. Таким образом, клетка становится фабрикой по производству вирусов. Никаких своих функций она при этом выполнять уже не может. Так как жизненный цикл вируса самым тесным образом связан с жизнью клетки, найти соединение, которое бы избирательно воздействовало на вирусы, не повреждая клетку, удается очень редко. За миллионы лет эволюции природа ничего лучшего не придумала, кроме как сразу уничтожать зараженные клетки.

«У человека есть два типа клеток иммунной системы, которые могут убивать инфицированные клетки, – это натуральные киллеры и Т-киллеры, – рассказывает Тулин. – Однако в процессе эволюции некоторые вирусы, например вирус герпеса, научились их „обманывать“, избегая иммунного ответа».

Заставляя гены своего хозяина производить нужные им белки, герпес с их помощью маскирует клетку, в которой находится, помечая ее как здоровую. Дело в том, что реакция клетки на вирусную инфекцию обычно состоит в том, что она сама сигнализирует о «нездоровье» и таким образом становится открытой для атаки киллеров.

Манипулируя синтезом белков в клетке хозяина, вирус герпеса добивается того, что иммунная система становится не способна «разглядеть» его. Баланс между распознаванием иммунной системой и способностью вирусов блокировать это распознавание, собственно, и определяет выживание вируса. Аллоферон сдвигает этот баланс в положительную сторону, выступая кофактором иммунного ответа. Сам по себе пептид аллоферона никакого воздействия на иммунную систему или вирус не оказывает, но в присутствии натурального киллера позволяет ему идентифицировать клетку – носитель вируса и разрушить ее, уничтожив таким образом очаг заболевания. При этом реакция пойдет локально – только там, где есть вирус, а значит, побочных эффектов в организме не возникает.

«Герпес – это очень серьезный вирус, опасность которого обычно недооценивается неспециалистами, – продолжает рассказ Черныш. – По-настоящему лечить герпес медицина так и не научилась. С древнегреческого „герпес“ переводится как „ползучий“: если заболевает один человек, заболевают все. В городах он есть у 100% населения».

Сегодня известно восемь типов этого вируса (которые могут вызывать простуду на губах, синдром хронической усталости, генитальные инфекции и даже летальный вирусный энцефалит), и все они остаются в организме человека пожизненно: иммунная система вывести их оттуда не может. В этом смысле они напоминают две другие страшные напасти – ВИЧ и гепатит С».

«Более того, длительное пребывание вируса герпеса в организме может вызывать развитие раковых опухолей, – подхватывает Дмитрий Тулин. – Ту же опасность представляет вирус папилломы человека (ВПЧ) 16 или 18 типа. В США вирусом папилломы инфицировано 60% населения, по России данных нет, но вряд ли картина лучше». Этот вирус попадает в клетки эпителия и сидит более или менее тихо до тех пор, пока клетка не начнет мигрировать вверх

(нормальный процесс освобождения от старых клеток). А когда она переходит в верхний слой кожи, в который уже не доходят кровеносные сосуды и куда трудно попасть клеткам иммунной системы, он заставляет ее переключаться на синтез вирусных частиц. Тут же может начаться и безудержная пролиферация – размножение опухолевых клеток.

Рак вирусного происхождения занимает 30% всех онкологических заболеваний. Среди них – рак шейки матки и рак предстательной железы, которые в основном лечатся хирургическими методами. Среди главных онкогенных инфекций – вирусы герпеса и папилломы. Против нескольких видов папилломы сейчас разработали вакцину (а всего их около 100). Кроме того, с ее помощью можно будет заранее предупредить заболевание, но лечить того, кто уже заражен, – невозможно. Специалисты из НИИ онкологии имени Петрова применили аллоферон для профилактики и лечения рака шейки матки – второго по распространенности после рака груди. У 98% больных, которых лечили с помощью аллоферонов, вирус папилломы больше не выявлялся, то есть люди становились клинически здоровыми.

Вирусы, возможно, древнейшие обитатели Земли. В течение миллионов лет коэволюции с человеком они уже стали частью нашего генома, в котором существует огромный груз вирусоподобных частиц, давно не являющихся патогенами. Есть версия, что вирусы двигают эволюцию, заставляя виды изменяться. Эволюция каждого вируса протекает от острой формы инфекции к медленной, а потом – к «симбиозу» с хозяином. Вирусные заболевания, которые хорошо лечатся, – это, как правило, острые инфекции. Некоторые из них еще несколько сотен лет назад научились лечить при помощи вакцин. Скажем, бешенство, позднее – оспу. А есть огромный класс скрытых вирусных заболеваний, которые лечатся очень плохо. Такие инфекции, во-первых, резко снижают качество жизни человека (по данным Всемирной организации здравоохранения, герпес является второй после онкологических заболеваний причиной самоубийств, вызванных болезнями). Во-вторых, не убивая сразу, они несут большую опасность репродуктивному потенциалу популяции человека в целом, передаваясь горизонтально – от особи к особи – или вертикально – от матери к ребенку.

Работа над ошибками

Сергей Черныш, по собственному признанию, долгое время не очень верил в науку. В течение почти 20 лет она представлялась ему интеллектуальной игрой, никак не связанной с жизнью. Поверить в то, что от его исследований может быть толк, его заставила молекула аллоферона, показавшая конкретные противовирусные результаты.

После того как патент на аллоферон-1 был отдан ученым корейской компании, сотрудники лаборатории Черныша извлекли урок и продолжили исследования. Очень скоро они синтезировали новый пептид – аллостатин, обладающий улучшенными противоопухолевыми свойствами. Сегодня этот белок – основное достояние компании «Аллофарм», созданной биологами для эффективной коммерциализации этого препарата. Ученые запатентовали молекулу не только в России, но и в Америке, Евросоюзе, Австралии, Индии, ЮАР. «Параллельно мы сегодня патентуем уже совсем другой класс веществ – энтовироны, – рассказывает Черныш. – Они демонстрируют прямую противовирусную активность (таких препаратов в мире – единицы). Нам очень хотелось бы тратить на энтовироны больше времени, но пока у нас не хватает сил, времени и денег, так что мы занимаемся ими потихоньку».

В начале 2005 года «Аллофарм» принял участие в программе «Старт», организованной государственным Фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (фондом Бортника). И выиграл. Получив поддержку, компания вывела на рынок препарат «Алломедин», зарегистрированный как средство для ухода за кожей, повышающее ее устойчивость к вирусной агрессии (косметическому средству легче пройти регистрацию). Теперь «Аллофарм» продолжает исследования для создания на основе аллостатина инъекционной лекарственной формы и для наружного применения через кожу.

Общение с фондом стало для ученых еще одним уроком: программа «Старт» только начинала свою работу, и им пришлось выдерживать постоянную смену правил игры, бумажную волокиту, задержки с выплатами. Как признаются ученые, фонд сыграл не столько материальную, сколько воспитательную роль, помог найти партнеров. «Мы были поданы как инновационная компания, о нас стали говорить, писать», – вспоминают они.

Директор крупного сибирского фармпроизводства в самолете случайно наткнулся на заметку о компании, и сейчас «Аллофарм» близок к подписанию соглашения о проведении клинических испытаний аллостатина и последующем производстве на базе сибирского предприятия готовой лекарственной формы на основе этого препарата. От другого крупного российского производителя недавно поступило предложение о производстве наружной лекарственной формы препарата. Наконец, на «Аллофарм» начали выходить гиганты международного фармацевтического рынка, которые заинтересовались разработками лаборатории Черныша, находящимися на ранних стадиях.

«Людей зацепила идея: в России еще делается что-то самостоятельное, – комментирует директор „Аллофарма“ биолог Наталья Черныш. – Потому что большинство производящихся сегодня лекарственных средств – это либо разработки советских НИИ, которые больше двадцати лет пролежали под сукном, то есть лекарства, в создание которых когда-то вкладывало средства государство, либо дженерики – результат простого копирования зарубежных лекарств».

«Мы хотим, чтобы наши разработки реально превратились в лекарственные средства, – резюмирует Черныш. – Очень долго мы не то чтобы не верили в успех, но было очень тяжело, и до сих пор тяжело. Все, что мы самостоятельно зарабатываем, вкладываем обратно в исследования. Дело в том, что себя мы рассматриваем как биотехнологическую компанию, которая может создавать уникальный продукт. И продолжать исследования новых веществ. Каждый должен заниматься своим делом. Производить могут многие, создавать – единицы».

Каждому свое

«Аллофарм» – малая технологическая компания, созданная на энтузиазме десяти человек, большая часть которых – сотрудники биологического института. Все – выпускники биофака Петербургского университета. Остальные – врачи-клиницисты, патентоведы, юристы. Сам Сергей Черныш, его коллеги – **Наташа, Андрей, Дима, Оля** – это люди с блеском в глазах. Люди, которые задерживаются на работе до половины двенадцатого, чтобы вернуться в небольшой офис на Васильевском или лабораторию в Петергофе рано утром. У этой компании есть четкий план действий и понимание того, что времени терять нельзя.

Время – невосполнимый ресурс – единственное, что есть у небольшой группы исследователей, не считая клопов-солдатиков, кузнечиков и бабочек, которые заморожены в огромном холодильнике в лаборатории Черныша до лучших времен. Потенциальный фронт работ, открытый прорывной группой петербургских ученых, огромен: они попросту создали новое направление в биофармакологии, которым сегодня кроме них во всем мире занимаются лишь единицы специалистов. Вместе с тем это направление несет новую философию, ставшую основой создания лекарственных препаратов, – использовать для лечения механизмы естественного иммунитета насекомых, которые были тщательно сохранены у них эволюцией, но могли исчезнуть у человека.

Сегодня «Аллофарм» – маленькая компания, создателям которой пришлось пройти всю цепочку коммерциализации самостоятельно. Ее история – это пример выживания малого технологического бизнеса в России, который должен был либо сформировать иммунитет к жесткой, агрессивной среде, либо умереть.
Санкт-Петербург



ЭКСПЕРТ ONLINE

совместно с журналом «РУССКИЙ РЕПОРТЕР»

[Экономика](#) | [Политика](#) | [Мир](#) | [Культура](#) | [Технологии](#) | [Интервью](#) | [Общество](#) | [Видео](#) | [Подписка](#)

ИЗДАНИЯ | [Эксперт](#) | [Эксперт Северо-Запад](#) | [Эксперт Сибирь](#) | [Эксперт Казахстан](#) | [Эксперт Юг](#) | [Эксперт Урал](#) | [Эксперт Авто](#)
[Русский репортер](#) | [Обзоры стран](#)

АНАЛИТИЧЕСКИЙ БЛОК | [Конгресс «Газелей»](#) | [Исследовательский бизнес](#) | ПАРТНЕРЫ | [Рамблер](#) | [Reuters](#) | [Google](#)

МЕДИАХОЛДИНГ «ЭКСПЕРТ» | [О Медиахолдинге](#) | [Издавания и проекты](#) | [Expert Online](#) | [Контакты](#)

РЕКЛАМА | [В интернете](#) | [В печати](#)

[facebook](#) | [twitter](#) | [Вконтакте](#) | [Livejournal](#) | [Google+](#)

18+ | © 1995—2017 Группа «Эксперт» | [Условия использования материалов](#)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС 77-31428 от «07» марта 2008 г.
Выдано Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия