

## ИСТОРИЧНИ ФАКТИ НАУКИ І ПРАКТИКИ НЕОНАТОЛОГІЇ

### TORE CURSTEDT – ГЛАВНЫЙ УЧЕНЫЙ-СОЗДАТЕЛЬ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА ИЗ СВИНЫХ ТКАНЕЙ

Christian P. Speer, Henry L. Halliday\*

Университетская детская больница, университет Вюрцбурга, Вюрцбург, Германия;  
Профессор в отставке по вопросам педиатрии, Королевский университет Белфаста,  
Белфаст, Великобритания\*

Tore Curstedt был единственным ребенком в семье и родился в 1946 году в Пити, небольшом городке на севере Швеции, примерно в 800 км от Стокгольма. Он пошел в школу в родном городе и в 1965 году переехал в Стокгольм, чтобы учиться медицине в Каролинском Институте. Он начал научно-исследовательскую деятельность в Отделе медицинской и физиологической химии в Каролинском Институте, где в 1974 году защитил докторскую диссертацию по теме Биосинтез особых форм молекул фосфатидилхолинов при метаболизме [1,1-2H<sub>2</sub>]-этанола. Основным его проектом была разработка методов отслеживания переноса дейтерия из дейтерированного этанола в ацильные остатки, а также различные положения глицериновых остатков отдельных видов молекул всех классов фосфолипидов [1-3]. Были разработаны новые методы отделения и выделения фосфолипидов, а также превращения отдельных видов молекул соединений классов фосфолипидов в тканях, желчи и плазме. В 1975 году Tore стал доцентом и старшим преподавателем клинической биохимии в Каролинском Институте. Спустя пять лет он решил стать врачом, работающим в лаборатории, и перешел в Отдел клинической биохимии больницы Каролинского Университета, однако вместе с возглавляемой им группой исследователей продолжал оставаться сотрудником Каролинского Института. В 2004 году Tore Curstedt назначили заместителем директора, отвечающим за лабораторию Каролинского Университета, являющуюся наибольшей клинической лабораторией в Северной Европе. С этой должности он ушел на пенсию в минувшем году, однако продолжает исследования.



Tore Curstedt

В 1980 году он впервые встретил двух замечательных ученых, оба они работали в Каролинском Институте. Tore Curstedt и Bengt Robertson начали свое на удивление удачное и долгосрочное сотрудничество в области разработки высококачественных препаратов, содержащих поверхностно-активное вещество, которое можно было бы производить в больших количествах в целях лечения синдрома дыхательной недостаточности новорожденных [4].

Знания Tore Curstedt об отделении, выделении и обнаружении (идентификации) фосфолипидов, а также знания Bengt Robertson об измерении поверхностной активности *in vitro* (вне организма) при помощи тензиометра, предусматривающего использование пульсирующего пузырька, а также *in vivo* (внутри организма) при проведении опытов с использованием новорожденных крольчат дали возможность разработать препарат, содержащий поверхностно-активное вещество и предназначенный для лечения недоношенных младенцев.

Изначально намерение состояло в разработке естественного поверхностно-активного вещества, не содержащего белков (протеинов). Фосфолипидную фракцию выделяли из измельченных свиных легких и готовили ее суспензию в солевом растворе, однако вскоре они поняли, что такой препарат содержит небольшие количества гидрофобных белков. Фосфолипидную фракцию успешно испытали *in vitro* при помощи тензиометра, предусматривающего использование пульсирующего пузырька, а также *in vivo* с использованием новорожденных крольчат [4, 5]. В 1983 году в Стокгольме с использованием поверхностно-активного вещества по гуманным показаниям успешно вылечили первого недоношенного младенца [6]. Поскольку у поверхностно-активного вещества не было названия, Tore Curstedt и Bengt Robertson решили назвать его Curosurf, названием, полученным соединением частей их фамилий (Curstedt-Robertson-surfactant).

Клинические испытания с лечением групп пациентов в европейских клиниках начались в 1985 году [7, 8], и в течение 1980-х годов в отделе Tore Curstedt лаборатории Каролинского Университета для клинических испытаний были приготовлены более двух тысяч лечебных доз. В ходе первого испытания с лечением групп пациентов, первую группу лечили традиционным на то время способом, а во второй группе пациентов, которых лечили с использованием поверхностно-активного вещества, смертность и коли-

чество случаев пневмоторакса уменьшилось [7]. В течение 1980-х и 1990-х годов были проведены многочисленные клинические испытания с лечением групп пациентов, в ходе которых была установлена эффективность Curosurf при лечении синдрома дыхательной недостаточности новорожденных, определены требуемое количество доз, преимущества, реализуемые при проведении профилактики у сильно недоношенных новорожденных, а также преимущества Curosurf по сравнению с другими препаратами, содержащими поверхностно-активные вещества. В декабре 1987 года Tore Curstedt и Bengt Robertson начали сотрудничать с Chiesi Farmaceutici (Парма, Италия) с целью налаживания серийного производства Curosurf® и разработки нового поколения синтетических заменителей поверхностно-активных веществ.

Tore Curstedt показал, что фосфолипидная фракция содержит 1-2 % белков, нерастворимых в воде, но растворимых в органических растворителях [5]. Ему удалось отделить гидрофобные белки от фосфолипидов, а также отделить белки друг от друга [9]. Теперь эти чрезвычайно гидрофобные пептиды называют SP-B и SP-C. Он также идентифицировал одну из пептидных фракций как содержащую остатки пальмитиновой кислоты, соединенные ковалентными связями с остатками цистеина в SP-C [10]. В сотрудничестве с Hans Jornvall и Jan Johansson он определил первичную и вторичную структуры двух пептидов SP-B и SP-C, они показали, что SP-B представляет собой гомодимер с тремя межцепочечными бисульфидными мостиками и одним внутрицепочечным бисульфидным мостиком [10-14].

Tore Curstedt и Jan Johansson оценивали возможность создания поверхностно-активного вещества, состоящего исключительно из синтетических компонентов. Они столкнулись с рядом трудностей, поскольку поверхностно-активное вещество, выделяемое из легких, имеет очень сложный состав, оно состоит из нескольких видов фосфолипидов и гидрофобных белков, которые ответственны за адсорбцию и распространение пленки поверхностно-активного вещества на поверхности раздела воздух – жидкость. Эти белки либо имеют слишком сложную для синтеза структуру, либо их структура в чистом виде неустойчива [15]. Эти проблемы привели к разработке синтетических препаратов, содержащих поверхностно-активные вещества, в состав которых входят пептиды, способных имитировать функции гидрофобных белков SP-B и SP-C [16,17]. Пептиды комбинировали с фосфолипи-

дами и испытывали как *in vitro*, так и *in vivo* на недоношенных новорожденных крольчатах, при этом удавалось достичь оптимальной активности при наличии аналогов SP-B и SP-C в смеси фосфолипидов. Эти синтетические препараты при лечении очень недоношенных новорожденных ягнят, страдающих недостатком поверхностно-активных веществ, были так же эффективны, как препараты, содержащие поверхностно-активные вещества, полученные из тканей животных [18, 19]. Было начато первое клиническое исследование с использованием синтетического поверхностно-активного вещества, и первая попытка лечения недоношенных новорожденных с синдромом дыхательной недостаточности дала обнадеживающие результаты.

Tore Curstedt опубликовал около 200 оригинальных статей, более 30 обзорных статей, а также написал несколько разделов книги, он продолжает работать в качестве руководителя возглавляемой им группы исследователей. Его приглашали поучаствовать в качестве спикера либо главы на многие международные симпозиумы и конференции по вопросам метаболизма фосфолипидов, строению и функциям гидрофобных белков, обладающих поверхностно-активными свойствами, а также естественных и синтетических поверхностно-активных веществ во всем мире. В 1998 году его наградили премией Hilda и Alfred Eriksson Шведская Королевская Академия наук, в 2004 году Шведское общество кардиологов и пульмонологов наградило его (вместе с Bengt Robertson) премией Lars Werko, а в 2011 году Chiesi Price наградила его за отличные результаты в области неонатологии.

Tore Curstedt, Bengt Robertson и другие начали проводить ежегодные семинары по заменителям поверхностно-активных веществ в 1986 году, а в 2015 году «30-й Международный семинар по заменителям поверхностно-активных веществ» был проведен в Каролинском Институте в Стокгольме, где Tore выступил в качестве президента, а его супруга, оказывающая ему большую помощь, также находилась рядом с ним.

Tore Curstedt – один из очень немногих ученых, проводящих фундаментальные исследования, результаты которых (полученные совместно с Bengt Robertson) имели столь значительное влияние на заболеваемость и смертность недоношенных младенцев. Будучи скромным, открытым и дружелюбным человеком, Tore Curstedt играет важную роль в продолжающихся успешных фундаментальных и клинических исследованиях в области поверхностно-активных веществ.