

# ВЫДАЮЩИЙСЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ УЧЕНЫЙ НИКОЛАЙ ВАСИЛЬЕВИЧ ЛАЗАРЕВ (К 125-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

УДК 615:92 Лазарев  
https://doi.org/10.7816/RCF18177-80

© С.Ф. Вершинина<sup>1</sup>, А.Н. Стуков<sup>2</sup>, Н.Н. Харитонов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Вершинина С.Ф., Стуков А.Н., Харитонов Н.Н. Выдающийся отечественный ученый Николай Васильевич Лазарев (к 125-летию со дня рождения) // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2020. – Т. 18. – № 1. – С. 77–80. https://doi.org/10.7816/RCF18177-80

Поступила: 14.01.2020

Одобрена: 11.02.2020

Принята: 19.03.2020

Работа посвящена анализу научных исследований крупного отечественного токсиколога и фармаколога Николая Васильевича Лазарева (1895–1974). Приведена его биография, рассмотрены основные научные труды и личность ученого. В конце статьи приведены основные монографии Н.В. Лазарева.

◆ **Ключевые слова:** Лазарев Николай Васильевич; токсикология; фармакология.

## PROMINENT RUSSIAN SCIENTIST NIKOLAI VASSILIEVICH LAZAREV (TO THE 125<sup>th</sup> ANNIVERSARY FROM BIRTH)

© S.F. Vershinina<sup>1</sup>, A.N. Stukov<sup>2</sup>, N.N. Kharitonova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institute A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Center of Oncology named after N.N. Petrov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

For citation: Vershinina SF, Stukov AN, Kharitonova NN. Prominent Russian scientist Nikolai Vassilievich Lazarev (to the 125<sup>th</sup> anniversary from birth). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(1):77-80. https://doi.org/10.17816/RCF18177-80

Received: 14.01.2020

Revised: 11.02.2020

Accepted: 19.03.2020

The paper is devoted to analysis of scientific studies of Nikolay Vassilievich Lazarev (1895-1974), the prominent Russian toxicologist and pharmacologist. The biography, his main scientific papers and personality of scientist were described. The main monographs of N.V. Lazarev finish the article.

◆ **Keywords:** Nikolay Vassilievich Lazarev; toxicology; pharmacology.

Николай Васильевич Лазарев родился 2 декабря 1895 г. в Царском Селе. Среднее образование Николай Васильевич получил в первом Петербургском реальном училище на Васильевском острове.

Во время Первой мировой войны Николай Лазарев после прохождения кратких курсов по оказанию первой медицинской помощи служит в составе одного из полевых отрядов Красного Креста на Юго-Западном фронте действующей армии. В 1919 г. он вступает добровольцем в Первую конную армию и получает назначение на должность лекарского помощника. В армии С.М. Буденного эта должность считалась командирской.

Бойцом Первой конной армии была и его будущая жена Анна Парфеньевна Матвеева. Здесь они регистрируют свой брак и в свидетельстве о браке в графе место жительства значится: Первая конная армия. Впоследствии доктор медицинских наук профессор А.П. Лазарева многие годы работала в Институте онкологии в Ленинграде. Ею была разработана методика низкодозного фракционированного облучения, позволившая впервые достигать полного излечения при раке нижней губы.

В 1921 г. штаб Военно-санитарного управления Первой конной армии удовлетворяет ходатайство Н.В. и А.П. Лазаревых о продолжении медицин-



Николай Васильевич Лазарев — профессор Военно-медицинской академии

ского образования. Реввоенсовет Первой конной армии награждает их почетными грамотами. Они становятся студентами Екатеринославского университета. Еще в студенческие годы Николай Васильевич знакомится с публикациями работающего в Киеве замечательного ученого в области патофизиологии и микробиологии Алексея Антониновича Кронтовского (1885–1933). Труды А.А. Кронтовского посвящались проблемам онкологии, патологии наследственности, эндокринологии, регенерации, влияния рентгеновских лучей и бактериальных токсинов на рост тканей.

Весной 1922 г. Николай Васильевич на пароходе в качестве добровольного помощника машиниста приезжает в Киев, где состоялась его встреча с А.А. Кронтовским. В течение лета он готовится к экзаменам за 1-й и 2-й курсы Киевского медицинского института и поступает на 3-й курс этого вуза. Одновременно увлеченно занимается научной работой под руководством А.А. Кронтовского. Благодарную память об этом ученом сохранял Николай Васильевич всю свою жизнь, большой портрет Алексея Антониновича Кронтовского всегда висел в его кабинете.

В 1925 г. Н.В. Лазарев оканчивает лечебный факультет Киевского медицинского института и по приглашению А.А. Кронтовского становится сотрудником руководимой им лаборатории экспериментальной медицины. Здесь при участии Николая Васильевича проводятся работы по изучению действия рентгеновского облучения на кровеносные сосуды, исследуется поведение злокачественных клеток в культуре. Эти работы были переведены на немецкий язык и опубликованы в Германии. Широта взглядов, большой интерес к физической химии, привлекают его внимание к проблемам токсикологии и фармакологии. В 1927 г. Н.В. Лазарев получает предложение переехать в Ленинград для изучения бензиновых отравлений — основного вредного фактора

в резиновом производстве. Уже в 1928 г. он публикует статью, в которой подчеркивает, что ядовиты не только различные примеси к бензину, ядовит сам бензин. А в 1931 г. выходит монография Н.В. Лазарева «Бензин как промышленный яд». В ней впервые указывается, что в силу химической инертности углеводородов их токсичность определяется не столько химическими, сколько физико-химическими свойствами. Острое отравление бензином обусловлено наркотическими концентрациями его паров. Разница в силе действия различных наркотиков зависит от различий их физико-химических свойств. Эта идея была развита в книгах Н.В. Лазарева «Наркотики» (1940) и «Неэлектролиты» (1944), где сформулирована проблема общетоксикологического наркотического (неспецифического, физического, неэлектролитного, общеугнетающего) эффекта чужеродных веществ. Несмотря на многообразие типов действия химических соединений на организм, в характере этого действия есть нечто общее. Наиболее оно выражено у неэлектролитов — веществ, широко используемых в промышленности. Неэлектролиты обладают способностью оказывать неспецифическое наркотическое действие, которое маскируется более мощным или ранее наступающим отравлением. Н.В. Лазарев предложил специальный термин — «неэлектролитное действие», который включал в себя понятие о наркотическом эффекте. Было показано, что: 1) качественные различия в действии веществ могут быть результатом их способности вступать в организме в химические реакции, не имеющие отношения к их физическому действию; 2) они могут быть результатом неодинаковой скорости, с которой разные вещества всасываются в организме и выделяются из него; 3) качественные и количественные различия в действии разных наркотических веществ связаны с их физико-химическими свойствами.

Идея зависимости выраженности и особенностей биологического действия веществ от их физико-химических свойств стала существенным вкладом Н.В. Лазарева в общую токсикологию и фармакологию. Работы Н.В. Лазарева стали основополагающими в современной теории наркотического эффекта.

С 1933 г. начинает выходить фундаментальный справочник «Вредные вещества в промышленности», расширенное издание которого было завершено в 1976 г. учениками Н.В. Лазарева.

В военные годы Н.В. Лазарев — профессор кафедры фармакологии в Военно-морской медицинской академии. Под его руководством проводятся многочисленные исследования, в том числе изучаются и актуальные в боевых условиях стимуляторы нервной системы. Исследуется биологическое действие инертных газов под давлением, что имело важное значение при кессонных работах.

7 августа 1945 г., на следующий день после взрыва атомной бомбы над Хиросимой, Н.В. Лазарев собирает сотрудников и объявляет, что все текущие

научные исследования прекращаются, и все будут заниматься самой актуальной на сегодняшний день проблемой — стимуляцией репаративной регенерации. И в качестве средств стимуляции репаративной регенерации он предлагает начать изучение производных пиримидиновых и пуриновых оснований нуклеиновых кислот. Эта идея, опередившая свое время (первые работы Уотсона и Крика были опубликованы лишь спустя 8 лет — в 1953 г.), блестяще оправдала себя. Были созданы активные стимуляторы репаративной регенерации из класса пиримидинов и пуринов. Вошли в практику препараты пентоксил и метилурацил. Работами учеников Н.В. Лазарева — Галиной Ивановной Фелистович и Михаилом Лазаревичем Гершановичем — были проведены предклинические испытания и клинические исследования пентоксила при токсических алейкиях, установлена эффективность метилурацила в лечении лучевых повреждений толстого кишечника, мочевого пузыря и кожи.

Одним из аналогов пуринов, созданных под руководством Н.В. Лазарева, был 2-бензилбензимидазол хлоргидрат, которому Николай Васильевич дал название дибазол. Было найдено, что помимо гипотензивных свойств дибазол оказывает лечебное действие при некоторых заболеваниях спинного мозга, в частности, при лечении последствий полимиелита, при поражении периферических нервов, при синдроме вялого паралича. Кроме лечебного действия у дибазола обнаружился еще и профилактический эффект, выражавшийся в повышении устойчивости организма к различного рода повреждающим эффектам химической, физической и биологической природы. Это особое состояние организма было обозначено Н.В. Лазаревым как «состояние неспецифически повышенной сопротивляемости». Помимо дибазола состояние неспецифически повышенной сопротивляемости вызывают женьшень, элеутерококк и другие лекарства, названные Н.В. Лазаревым адаптогенами. Усилиями Николая Васильевича дибазол, женьшень и элеутерококк были включены в отечественную фармакопею.

В конце 50-х годов прошлого века, в годы бурного развития цитотоксической химиотерапии злокачественных опухолей, то есть непосредственного повреждения злокачественной клетки противоопухолевым агентом, Николай Васильевич Лазарев выдвигает встречную идею о возможности опосредованного воздействия на опухоль через собственные защитные системы организма. И действительно, под влиянием адаптогенов, вызывающих в организме состояние неспецифически повышенной сопротивляемости, повышалась устойчивость лабораторных животных к канцерогенному эффекту химических веществ и радиации, тормозился опухолевый рост и метастазирование. Под влиянием адаптогенов усиливалась противоопухолевая активность химиотерапии и при этом не только не повышалась, а, напротив, снижалась ее токсичность. В наши дни

выдвинутая Н.В. Лазаревым идея опосредованного воздействия на опухолевый процесс переживает свое второе рождение. Все более широкое клиническое применение находят препараты из класса ингибиторов контрольных точек иммунитета, действие которых на опухоль опосредовано блокированием рецепторов CTLA4 и PD-1 на цитотоксических Т-лимфоцитах.

Логичным продолжением идеи использования нормальных метаболитов пиримидинов и пуринов для стимуляции восстановительной клеточной пролиферации было использование антиметаболитов пиримидинов и пуринов для угнетения клеточной пролиферации при опухолевом процессе. Эту идею, как и вообще идею применения антиметаболитов в терапевтической онкологии, одним из первых высказал Н.В. Лазарев.

В 1947 г. выходит монография Н.В. Лазарева «Эволюция фармакологии», в которой указывалась необходимость применения в фармакологии методов экспериментальной терапии. В 1950-е гг. выходят «Фармакология патологических процессов», «Воспроизведение заболеваний у животных для экспериментально-терапевтических исследований» и «Лекарственная регуляция воспалительного процесса». В 1961 г. публикуется двухтомное «Руководство по фармакологии». В 1966 г. — книга «Введение в гигиену». В ней поднимается вопрос о неблагоприятных планетарных последствиях деятельности человека, о том, что потомкам неизбежно придется расплачиваться за наши необдуманные действия, за ущерб, нанесенный планете, о беззащитности потомства перед деяниями предшественников.

Идея значимости физико-химических свойств соединений оказалась плодотворной в работах Н.В. Лазарева и его учеников в области онкофармакологии. Действительно, такая физико-химическая особенность, как гидрофильно-гидрофобный баланс определяет проходимость вещества через биологические барьеры, а от этого может зависеть избирательность противоопухолевого действия препарата. Впоследствии с учетом физико-химических свойств учениками Н.В. Лазарева были синтезированы производное этилениминов диоксадэт и производное алкилнитрозоуреидов хлонизол. Оригинальный отечественный препарат диоксадэт, представляющий собой 2,4-бис(азиридинил)-6-(2,2-диметил-5-оксиметил-1,3-диоксан-5-ил)амино-1,3,5-триазин, обладающий выраженной противоопухолевой активностью в эксперименте и успешно прошедший клинические испытания, был рекомендован для системного лечения рака молочной железы, легких и яичников, для внутрисполостной химиотерапии при злокачественных выпотах в грудной и брюшной полостях и для химиоэмболизации при первичном и метастатическом раке печени и раке почки. Хлонизол, представляющий собой 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиол, проявил высокий противоопухолевый эффект на широком спектре

экспериментальных опухолей, включая опухоли головного мозга.

Н.В. Лазарев был прекрасным научным руководителем. Под его руководством написано свыше ста кандидатских и докторских диссертаций. И все его ученики восторженно свидетельствуют, что руководство в процессе работы было реальным и очень плодотворным. Примечательны особенно научного руководства Николая Васильевича. Как правило, рукопись диссертации, а это буквально была рукопись, написанная от руки, Николай Васильевич никогда не требовал, чтобы ему давали машинопись (в те годы мало кому удавалось напечатать на машинке черновой экземпляр), прочитывалась за один день или ночь. На следующий день она возвращалась автору с подробными замечаниями и предложениями. Наряду с содержанием научных работ Николай Васильевич большое внимание уделял и их языку. Например, он обращал внимание, что многие статьи пестрят словом «является» и запрещал использовать это слово. Для совершенствования литературного языка Н.В. Лазарев рекомендовал больше читать художественную литературу, особенно произведения И.С. Тургенева. А для развития научного воображения советовал читать классические детективы.

Будучи высокообразованным, Н.В. Лазарев стремился повысить и общий образовательный уровень своих учеников. На вопрос нового аспиранта, с чего ему начать изучение фармакологии, Николай Васильевич ответил, что сначала надо прочесть хороший учебник истории древнего мира, потом — истории средних веков, а затем — новой истории.

В то же время Николай Васильевич возражал против напрасной траты времени и сил на приобретение сведений, которые не смогут пригодиться. Например, своим аспирантам, выпускникам медицинских институтов, он устроил шуточный опрос: что они помнят по анатомии височной кости? Многие назвали отдельные детали. И только один признался, что все забыл начисто. К общему удивлению, Николай Васильевич похвалил именно его, сказав, что для того, чтобы высоко подняться, надо освободиться от балласта.

Сам великий труженик, Николай Васильевич призывал всех, посвятивших себя науке, к ежедневному упорному труду. Николай Васильевич повторял: «Работайте каждый день! Трудитесь, как каторжные! Не говорите, что у вас сегодня нет условий для плодотворного творчества. Не рассчитывайте, что кто-то вдруг создаст вам более благоприятную обстановку. Используйте любые возможности!»

Имя Н.В. Лазарева хорошо известно во многих странах мира. Им создана самая крупная школа, объединившая ученых многих специальностей. Его уникальные работы по фармакологии, токсикологии, онкологии стали настольными книгами многих поколений ученых.

#### **Библиография основных работ Н.В. Лазарева.**

1. Лазарев Н.В. Бензин как промышленный яд. М.; Л., 1931.
2. Лазарев Н.В. Вредные вещества в промышленности. Л., 1933–1976.
3. Лазарев Н.В. Общие основы промышленной токсикологии. — М.; Л.: Медгиз, 1938.
4. Лазарев Н.В. Наркотики. — Л.: Изд-во Ин-та гигиены труда и профзаболеваний Ленгорздравотдела, 1940. — 399 с.
5. Лазарев Н.В. Биологическое действие газов под давлением. — Л.: Изд-во Воен.-Морск. Мед. Акад., 1941. — 219 с.
6. Лазарев Н.В. Неэлектролиты. Опыт биолого-физико-химической их систематики. — Л.: Изд-во Военно-медицинской академии, 1944. — 270 с.
7. Лазарев Н.В. Основные принципы лечения острых отравлений. Л.: Воениздат, 1944.
8. Лазарев Н.В. Эволюция фармакологии. — Л.: Изд-во Воен.-Морск. Мед. Акад., 1947. — 276 с.
9. Руководство по фармакологии. В 2-х томах // Под ред. Н.В. Лазарева. М.: Медгиз, 1961.
10. Лазарев Н.В. О некоторых новых проблемах онкологической фармакологии // Современные проблемы онкологии. Л.: Медицина, 1965. С. 54–61.
11. Лазарев Н.В. Введение в геоигиену. Л.: Наука, 1966.

#### ♦ Информация об авторах

*София Фатхутдиновна Вершинина* — ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: sofia.vershinina2010@mail.ru.

*Александр Николаевич Стуков* — ФГБУ «НИИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург. E-mail: sofia.vershinina2010@mail.ru.

*Наталья Николаевна Харитоновна* — ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург. E-mail: sofia.vershinina2010@mail.ru.

#### ♦ Information about the authors

*Sofya F. Vershinina* — A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sofia.vershinina2010@mail.ru.

*Aleksandr N. Stukov* — Center of Oncology named after N.N. Petrov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sofia.vershinina2010@mail.ru.

*Natalya N. Kharitonova* — S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sofia.vershinina2010@mail.ru.