

БИБЛИОТЕКА ЗНАНИЕ

26

52.5
616M
Г-90

Е.В. ГРУНТЕНКО

Иммунитет «за» и «против»



БИБЛИОТЕКА
«ЗНАНИЕ»

Е. В. ГРУНТЕНКО

Иммунитет «за» и «против»

Издание второе, переработанное

ИЗДАТЕЛЬСТВО
«ЗНАНИЕ»
МОСКВА
1982

Грунтенко Е. В.

Г90 Иммуитет «за» и «против». — 2-е изд., перераб. — М. : Знание, 1982. — 208 с. — (Библиотека «Знание»).

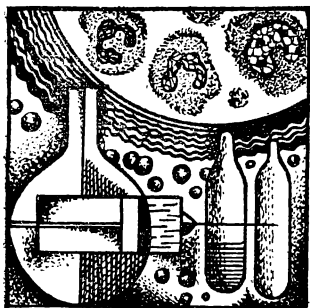
50 к.

100 000 экз.

Рождение иммунологии связано с именем Л. Пастера. По мере развития эта наука неуклонно расширяла круг исследований, вторгаясь в пограничные области знаний о живом организме — генетику, общую и молекулярную биологию. Мощным стимулом для ее развития стала сенсационная операция по пересадке человеческого сердца. Эта операция, произведенная 3 декабря 1967 года врачом Барнардом, поначалу вселила надежду, что она станет «повседневной». Однако ничего подобного пока не произошло. Почему? На этот вопрос в основном и отвечает книга. Адресована широкому кругу читателей.

Г $\frac{4106000000-059}{073(02)-82}$ 43—82

ББК 52.5
616М



ЧУЖОЕ СЕРДЦЕ И ИММУНИТЕТ

3 декабря 1967 года в клинике Хрооте-Схюр молодой, совсем неизвестный в научном мире хирург Кристиан Нетлинг Барнард сделал смелую операцию — пересадку человеческого сердца. Первым в мире человеком, действительно в прямом смысле отдавшим свое сердце другому, была Дениз Дарваль, молодая женщина, получившая смертельную травму в автомобильной катастрофе.

Это была первая пересадка человеческого сердца, но другие органы и ткани врачи начали трансплантировать значительно раньше. В июне того же 1967 года в Париже уже состоялся весьма представительный I Международный конгресс по трансплантации. К этому времени в мире было сделано около 1200 пересадок почки. Только в Европе в 1967 году жило 282 человека с чужой почкой, из них 168 человек получили ее от трупа. В Советском Союзе успешную пересадку почки сделал в 1965 году академик Б. В. Петровский. К 1968 году только в руководимой им клинике было сделано более 50 таких операций. К 1969 году число пересадок почки в мире выросло уже до двух с половиной тысяч. В конце 1971 года в разных странах насчитывалось уже более пяти тысяч пересадок почек, из них около 200 нашими хирургами. К ноябрю 1972 года всего в мире было трансплантировано 11 214 чужеродных почек 10 346 больным (некоторым дважды). Максимальный срок функционирования чужой почки превысил тогда 14 лет, а сейчас уже много больше.

Широко известны операции академика Филатова и его последователей, которым путем пересадки роговицы

от трупов удалось вернуть зрение тысячам слепых. В конце прошлого и в начале нынешнего века неоднократно делались попытки трансплантировать людям эндокринные железы. С 1956 года известны случаи пересадки печени. И вот сообщение о замене человеку сердца.

Впервые пересадка сердца в эксперименте была произведена в 1905 году. Собака жила два часа. В последующие годы было разработано много различных методов трансплантации животным дополнительного сердца. Наибольшего успеха в этом направлении добился В. П. Демихов. В течение многих лет им было испытано более 20 вариантов пересадки сердца или сердца вместе с легкими от одного животного в грудную клетку другого. Еще в 1956 году оперированная Демиховым собака 32 дня жила с двумя сердцами. В декабре 1958 года Демихов демонстрировал в Лейпциге взрослую собаку, на спину которой была трансплантирована передняя половина тела щенка. Вторая голова «осмысленно» смотрела на окружающих, облизывалась при виде блюда с молоком.

В 1964 году была сделана попытка пересадить человеку сердце животного. Дж. Харди пересадил умирающему от тяжелого инфаркта больному сердце шимпанзе. Однако сердце донора оказалось значительно меньше сердца реципиента (больного, получившего чужой орган). Через полчаса усиленной работы оно остановилось.

Итак, Кристиан Нетлинг Барнард пересадил сердце от человека к человеку 3 декабря 1967 года. В мире уже много хирургов были методически готовы сделать то же самое, но всем такая операция или казалась невероятной или слишком рискованной. Барнард сломал психологический барьер. Спустя всего лишь три дня американец Адриан Кантровиц осуществил, правда неудачно, такую же попытку помочь безнадежно больному. Еще месяц спустя пересадил сердце Норман Шамуэй. Этот хирург заведует отделением сердечной хирургии в Станфордском медицинском центре в Пало-Альто в Калифорнии. Еще в 1961 году Шамуэй начал разрабатывать методы пересадки сердца, экспериментировать на обезьянах, готовиться к операции... Именно сюда в Калифорнию в Станфордский центр в начале 1967 года из Кейптауна приезжал Барнард. Он познакомился с опытами на животных, внимательно изучил программу исследований, а вернувшись домой, сказал своему брату: «Мы рискуем сразу на человеке».

Судьба первого пациента Барнарда Вашканского широко известна. Он погиб через 17 дней после операции. Второй реципиент, которому доктор Барнард 2 января 1968 года сделал такую же операцию, Филипп Блайберг, остался жить.

Эта была одна из самых удачных трансплантаций. Время отсчитывало секунды, дни, месяцы, а он жил и вселял надежды в больных и хирургов. К маю 1968 года было сделано восемь пересадок. Семь человек погибло, но жил Филипп Блайберг и своей жизнью доказывал, что успех возможен.

3 мая 1968 года свою первую операцию сделал хирург госпиталя святого Луки в Хьюстоне Дентон Кули. За один год он 22 раза пересадил сердце — больше, чем кто-либо другой. «По-моему, не возникает вопроса, можно ли проводить трансплантацию сердца,— говорил, по свидетельству американского публициста Г. Томсона, Дентон Кули в то время.— Она станет повседневной операцией в течение предстоящего десятилетия. Клиническая осуществимость ее уже установлена. Теперь вопрос заключается лишь в том, чтобы разрешить такие детали, как отторжение».

Не однажды хирурги недооценивали эти «детали». Некоторые из них упорно считали барьер гистонесовместимости надуманной или по крайней мере сильно преувеличенной опасностью и видели причины гибели реципиентов только в несовершенстве хирургических методов пересадки. А вот Дон Рошелль (иммунолог в клинике Кули) был вынужден по 25 раз в день осматривать больных с чужим сердцем и искать все новые и новые способы борьбы с отторжением. По словам Мартина Бота, иммунолога, работавшего вместе с Кристианом Барнардом, Дентон Кули вообще «несколько пренебрежительно относится к иммунологам и не всегда считается с их рекомендациями». Сам Бота в 1969 году в беседе с корреспондентами «Литературной газеты» сказал: «На симпозиуме, прошедшем недавно в Монреале — там присутствовал и профессор Вишневский, — мы рассмотрели опыт ста пятидесяти пересадок сердца, проведенных к тому времени в мире, и пришли к выводу, что ткани реципиента и донора не должны быть несовместимы более чем по двум группам антигенов. Если несовместимость больше, я лично не хотел бы участвовать в операции. Думаю, что и Барнард согласен со мной. Очень важно ежедневно

наблюдать за больным после пересадки сердца, по крайней мере 2—3 месяца, с тем, чтобы как можно раньше заметить признаки отторжения, потому что позже остановить отторжение будет необычайно трудно».

Итак, начиная с декабря 1967 года и примерно до середины 1969 года было сделано 150 пересадок сердца. 9 мая 1973 года «Литературная газета» перепечатала сообщение французов о двухсотой операции в мире. Мария Кармен Гуэрра, 58 лет, умерла в Лионе через 26 дней после операции. Следовательно, с середины 1969 года до мая 1973 года (почти 4 года) было сделано всего 50 трансплантаций. Если нарисовать диаграмму числа пересадок сердца с декабря 1967 года, то она будет выглядеть следующим образом: с декабря 1967 года по февраль 1968-го — 6 операций, в следующие три месяца — 18, в июне—августе 1968 года — 19, в сентябре—ноябре — 60 (максимум!), в декабре 1968 — феврале 1969-го уже

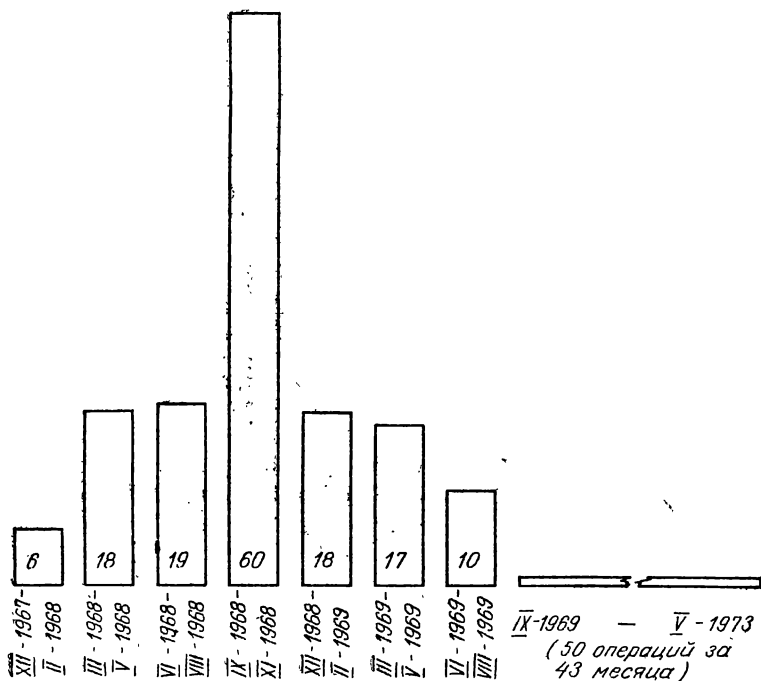


Диаграмма числа операций по пересадке сердца в 1967—1973 годах

спад — 19 операций, дальше — 17 операций за три месяца, потом — 10. И после этого, начиная с сентября 1969 года, операции производятся в устойчивом медленном темпе: одна, редко две пересадки сердца в месяц.

Нельзя сказать, что все проведенные операции были неудачны. 27 ноября 1968 года в Марселе было пересажено сердце Эммануэлю Витриа, он жив и сегодня. В 1980 году отметила одиннадцатую годовщину жизни с чужим сердцем Дороти Фишер. Операцию ей сделал все тот же профессор Барнард. Фишер все эти годы чувствует себя достаточно хорошо, ведет обычный, нормальный образ жизни. И все-таки пересадка сердца не стала, как обещал Дентон Кули, «повседневной операцией». Почему?

Предоставим слово Т. Томпсону, который рассказывает о некоторых драматических эпизодах «трансплантационной эпопеи» в клинике доктора Кули.

«В ноябре 1968 года Эверетт Томас (первый реципиент Кули. — *Е. Г.*) после 6 месяцев своей новой жизни знаменитости вошел в госпиталь святого Луки и сказал Дону Рошеллю: «Я чувствую себя препаршиво». Печень у него увеличилась, а его новое сердце снабжало ее недостаточным количеством крови, так как боролось с отторжением. В течение месяца шла борьба за спасение Томаса. И когда все, казалось, было потеряно, когда иммунологи уже не могли больше противостоять отторжению, Кули вдруг объявил о смелом решении. Он снова произведет Томасу пересадку. Он снова даст ему новое сердце. Он изложил свою идею тяжело больному бухгалтеру. Его реакция? «Полное безразличие, — вспоминает один из кардиологов, Джим Нора, — он только сказал: «До сих пор я шел с вами, ребята» *.

Отторжение у Томаса началось во втором сердце уже на столе у Кули, и он умер на третий день после операции...»

Томпсон пишет, что за три-четыре месяца до смерти Томаса, когда он чувствовал себя с новым сердцем значительно лучше, чем до операции, 20 человек пришли

* Это Томпсон пишет в 1972 году. В 1968 году в разгар «трансплантационного бума» об этом же случае журналисты писали с другими интонациями: «Комментарий пациента с третьим сердцем Эверетта Томаса был философски оптимистическим: «Пока над моим гробом не захлопнули крышку, я отказываюсь признать себя мертвым».

как-то к больнице Кули с желанием стать реципиентами. Теперь же, «когда отторжение и смерть стали повседневными, трансплантационный блок из животворного центра, в котором постояльцы готовились к новому рождению, превратился в место, откуда им, может быть, не суждено уже выйти живыми».

Менялось и настроение врачей. «Я присоединился к программе трансплантации с большой надеждой», — сказал кардиолог Джим Нора (пишет Томпсон). Поначалу он разделял энтузиазм Кули. Но меньше чем через пять месяцев после начала пересадок в нем развилось чувство боли и горечи, которое он не мог в себе подавить. «Для меня эйфория кончилась, — говорит Нора. — Наши первые пересадки казались настолько обнадеживающими, что мы думали, будто каким-то образом преодолели это основополагающее биологическое правило: тело отторгает инородную ткань, чтобы защитить себя от нее. Но мы этого правила не преодолели. Вовсе нет».

«...Нора пытался обратить внимание коллег на то, что двое наиболее выдающихся сердечных хирургов Америки — Джон Керклин из Алабамы и Дуайт Мак-Гун из клиники Майо — не предприняли ни одной попытки пересадки. Джим Харди из Миссисипи провел всего лишь одну. Но Кули оставался в то время при своем убеждении в обоснованности этой операции».

...Когда для одного из умирающих больных не нашлось донорского сердца, Кули решил взять для пересадки сердце барана. Но оно сразу же сморщилось и стало бесполезным, в то время как пациент лежал на операционном столе.

...Трансплантационный год в Хьюстоне продолжался с 3 мая 1968 года, когда Кули впервые пересадил сердце Эверетту Томасу, до 7 апреля 1969 года. «Все кончилось всхлипом, а не взрывом», — сказал Джим Нора. Все 22 реципиента Кули умерли в течение двух лет.

Что все это доказывало? Это доказывало, что хирург способен вынуть сердце из груди одного человека и вшить его в другую грудную клетку. Это также доказывало, что остальная медицина еще не готова перенять эстафету на этом этапе».

Я привел такие обширные выдержки из статьи Т. Томпсона, потому что опыт клиники Дентона Кули в Хьюстоне ясно показывает и причины появления трансплантационного бума, и причины постепенного отказа от

операций по пересадке сердца в настоящее время. Операции по трансплантации сердца привлекли внимание самых широких слоев общественности. Проблема несовместимости тканей, ясно выявившаяся в этих клинических экспериментах, не была новостью для специалистов. Эта же проблема давно уже изучалась в связи с пересадками почек у человека, в связи с трансплантацией кожи, органов и клеток у экспериментальных животных, но только после пересадок сердца, после всех драматических событий, вызванных этими широко известными операциями, медики по-настоящему оценили всю сложность вопроса и насущную необходимость его решения.

Очень интересна оценка этих событий специалистами-учеными. Многие из них подчеркивают, что коренным моментом в проблеме пересадок в настоящее время следует считать не хирургическое мастерство, а решение иммунологических проблем.

Ш. Ван-Геертруден (генеральный секретарь Международного общества хирургов):

«Сегодня одна из главных проблем в хирургии заключается не в том, чтобы искусно манипулировать инструментами, а в том, чтобы выдержать натиск инфекции и «научить» чужеродные ткани пересаженного органа приживаться».

Академик АМН СССР, профессор Р. В. Петров:

«Главное усилие научных исследований в настоящее время должно быть направлено на иммунологический аспект проблемы трансплантации, поскольку главный механизм несовместимости тканей и их отторжения — это иммунный механизм».

Уолтон Лиллехей (главный хирург Нью-йоркского госпиталя, профессор Корнельского университета):

«Единственным серьезным возражением против трансплантаций я бы считал вопросы недостаточности наших знаний в области иммунологии.

...Надо работать, тогда придет знание!»

Многие специалисты убеждены, что прежде чем пересаживать сердце, необходимо значительно расширить наши знания об иммунологической стороне проблемы, добиться в экспериментах на животных уверенности в возможности управления иммунитетом.

Член-корреспондент АМН СССР, профессор В. Шумаков:

«Наша задача — производить пересадку не ради пересадки или демонстрации виртуозной техники. Посудите сами. В Канаде, кажется, подсчитали среднюю продолжительность жизни больных, которым была сделана трансплантация сердца, и больных, которым ее по каким-либо причинам не произвели, но они поступили в клинику для этой цели. Оказалось, что первые после операции значительно меньше прожили, чем вторые. Есть над чем задуматься медикам...

Способны ли мы, хирурги, при современном состоянии медицины гарантировать большую продолжительность жизни или нет? Вот в чем, по-моему, заключается серьезная проблема.

...Мы начнем делать такого рода операции только тогда, когда будем располагать соответствующими гарантиями».

Результаты произведенных операций несколько отрезвили ученых, вместо безудержного оптимизма появилось более осторожное отношение к проблеме, к вероятности ее скорого решения.

Вот, например, прогнозы на будущее некоторых специалистов, опубликованные в 1973 году агентством по науке и технике Японии.

«Будет решена проблема борьбы с реакцией отторжения, после чего станет возможной пересадка человеческого сердца, — позже 2000 года. Будут проводиться операции по пересадке сердца животных человеку — позже 2000 года. Станет возможным смешение различных групп крови — позже 2000 года».

Шарль Дюбаст (хирург, трансплантировавший донорское сердце аббату Булоню, — одна из самых удачных операций):

«Теперь мы поняли, что большое количество пересадок, проведенных за сравнительно короткое время, не было оправдано научным состоянием проблемы. Я бы сказал: слишком много сделано было слишком быстро».

Подчеркивается, что в настоящее время решиться на пересадку сердца можно только в случае крайней необходимости.

Академик Б. В. Петровский писал в начале семидесятых годов:

«...Пересадка почки из стадии эксперимента перешла в клинику... Дело в том, что почка больше всего подходит для трансплантации. Она быстро удаляется, легко

соединяется с кровеносным руслом больного. А так как орган этот парный, то взять его от живого донора — родственника больного — неопасно для жизни донора. В тех же случаях, когда пересаженная почка перестала функционировать, возможна повторная пересадка ее.

...Что же касается пересадки других органов человеку, в частности сердца, — это пока эксперимент... Видимо, решиться на пересадку сердца можно только в тех случаях, когда оно остановилось и больной погиб, т. е. находится в состоянии клинической смерти, и никакие средства реанимации (оживления) не помогают уже восстановить функции сердца».

В 1981 году доктор медицинских наук Ю. А. Фурманов о том же говорит следующее:

«Пересадка органов и тканей споткнулась на пороге клиники о барьер несовместимости. Конечно, есть долгожители после пересадок сердца, но то скорее счастливые исключения, причину которых нелегко объяснить.

...Трапсплантация большинства органов, за исключением, пожалуй, почки, — вопрос неразрешенный».

Этот автор опубликовал «Записки экспериментатора», в которых очень тепло написал о подопытных собаках. На них обычно отрабатываются все новшества хирургии.

Вот его рассказ о пересадке легкого симпатичному псу Мохеру.

«Операция прошла спокойно, длилась всего четыре часа. Уже к десяти часам вечера собака полностью проснулась и встала на ноги. Дыхание в легком, чужом, от донора взятом, прослушивалось. Пришитое легкое работало.

...На четырнадцатые сутки Мохер начал кашлять, отказался от еды. В слюне появилась кровь.

Срочно стали давать лекарства и делать уколы. Надо было подавить начинающееся отторжение, и для этого доставали дефицитный имуран, вводили антилимфоцитарную сыворотку. Иммунологи обнаружили, что процесс отторжения развивается не бурно — к счастью, в организме Мохера и его донора было много сходного.

К двадцатому дню собака повеселела, все неприятности оказались позади. Нос стал влажным и холодным, появился аппетит.

...Он умер тихо, может быть, во сне. Собаки и люди часто умирают ночью. Никто не видел его последних

мигнут, никому он не полизал последний раз руку, не согрел своим влажным, теплым дыханием. И я не видел его мертвым — я был далеко».

Это опыт на животном. А эксперименты по пересадке органов у человека? Эти операции (и в первую очередь пересадка сердца) оказали в целом громадное положительное влияние на развитие этой области медицины.

Профессор В. В. Кованов писал еще в 1968 году:

«Нам кажется, что в «гонке» сердечных пересадок, последовавшей за опытами Барнарда, присутствует некий сомнительный привкус азарта. И это, конечно, огорчительно. Вместе с тем кейптаунские события всколыхнули общественное мнение, невольно подстегнули творческую мысль ученых, работающих в области трансплантации органов, и в конечном счете несомненно будут способствовать более интенсивной разработке этой важнейшей проблемы».

Его же слова четыре года спустя:

«Есть все основания отказаться от мрачного пессимизма при взгляде на «девятый вал» опасностей — пресловутую реакцию отторжения. Биологическую несовместимость тканей можно если не побеждать окончательно, то пока откладывать, отодвигать на более или менее отдаленное будущее. Известно около тридцати признаков, по которым ткани должны соответствовать друг другу. У нас в СССР, да и в других странах, созданы особые панели, позволяющие определять степень тканевого родства, а значит, и с гораздо большей точностью подбирать донора и реципиента. Но в операционные всегда неудержимо вторгается время, власть трагических минут и секунд. Когда в результате катастрофы появляется возможность взять для пересадки бьющееся сердце, у врачей не оказывается в резерве почти никакого времени для раскладывания тканевых «пасьянсов». Но, во-первых, многое сулит применение электроники, кибернетики. Я убежден, что электронно-вычислительные машины помогут нам выиграть время в благородной битве со слепым инстинктом отторжения».

Что можно добавить ко всем этим высказываниям?

Если бы перед операцией Луиса Вашканского среди иммунологов была распространена анкета с единственным вопросом: «Можно ли пересаживать сердце?» — я уверен, что большинство ответов было бы отрицательным.

ми. Значит ли это, что операции были бессмысленны, не нужны, вредны? Нет, и еще раз нет!

Операции имели два главных, очень важных результата. Первый подвел к выводу о том, что проблема пересадок упирается в вопрос несовместимости тканей. Это теперь стало ясно для всех и привлекло громадные силы к решению проблемы. Второй дал основание считать, что уже на сегодняшнем уровне развития науки возможны успешные (а как иначе назвать одиннадцать лет функционирования сердца в чужом организме, обреченном без этого на смерть?) операции.

Член-корреспондент АМН СССР, профессор Г. М. Соловьев:

«Если бы сегодня жил даже один человек с пересаженной почкой или сердцем в течение нескольких лет, то этого важного научного факта было бы достаточно, чтобы направить мысли медиков и биологов на исследование условий, делающих возможным нормальное функционирование целого органа в чужом организме. Раз возможно у одного, то возможно и у остальных — важно понять, что для этого нужно сделать».

В статье «Достижения и перспективы проблемы пересадки органов» (Вестник АМН СССР, 1973, № 8, с. 3—8) профессор Соловьев приводил статистические данные по результатам пересадки сердца на 1 ноября 1972 года: всего к этому времени было проведено 199 трансплантаций 196 реципиентам (троим дважды). Из 196 реципиентов жили более шести месяцев 51 человек, больше года — 38, больше двух лет — 23, больше трех — 12, больше трех с половиной — 10, больше четырех лет — 4.

В 1981 году в западногерманском журнале «Штерн» Клаус Лемпке подробно рассказал о работе группы хирургов Станфордского университета. Ко времени написания статьи (конец 1980 года) Норманом Шамуэем и его коллегами было трансплантировано чужое сердце 190 пациентам. Примерно 70 процентов больных прожили с чужим сердцем больше года, в том числе 35 процентов пять или более лет. Шамуэй с 1968 года пересаживает сердце постоянно. В течение первых трех месяцев после пересадки в клинике Станфорда регулярно, раз в неделю, коллеги Шамуэя вводят реципиенту катетер, резиновую трубку, в подключичную вену, который доходит по ней до правого желудочка сердца. Это делается под местным наркозом. Маленькими щипчиками на конце

трубки отщипывается буквально миллиметровый кусочек ткани из сердечной мышцы, который потом внимательно изучается под микроскопом. Иммунологам известно, что отторжение трансплантата всегда начинается с массового заселения ткани пересаженного органа лимфоцитами реципиента. По анализу крошечного кусочка трансплантата удастся вовремя распознать угрозу кризиса и, вводя иммунодепрессивные препараты, в ряде случаев предупредить отторжение.

А если предупредить кризис не удастся? Предоставим слово Лемпке.

«Если же справиться с кризисом не удастся, то приходится делать новую пересадку сердца. Вновь нужно ждать подходящего донора с нужной группой крови. 17 пациентов в Стэнфордском медицинском центре перенесли повторную пересадку, одному из них сердце пересаживалось трижды. Он живет с новым сердцем уже целый год».

Пациенты с пересаженным сердцем регулярно проходят медицинский осмотр. Лемпке описывает свои наблюдения за некоторыми больными с чужим сердцем: «Они сразу же обращают на себя внимание, так как рот и нос у них защищены специальной повязкой от вездесущих бактерий. Лауре Лонгмани 21 год. Она студентка, изучает психологию. В руках у нее папка с рентгеновскими снимками. Она живет с чужим сердцем с сентября 1979 года, поскольку раньше страдала разнообразной атрофией сердечной мышцы. Лицо девушки еще несколько одутловато. Сказывается побочный эффект от принятия кортизона (гормон коры надпочечников, повышение концентрации которого в организме приводит к гибели многих лимфоидных клеток.— Е. Г.). Доктор говорит ей: «Лаура, с вами все в порядке. До свидания, до следующего четверга». Девушка чуть ли не подпрыгивает со стула: «Вот и хорошо. А то мне уже надо бежать. Я опаздываю на самолет в Лос-Анджелес».

Эрвину Субуку 46 лет. О своем недуге он говорить не любит. «Знаете, друзья и то замучили меня своими расспросами». В сентябре 1979 года Субуку было пересажено второе чужое сердце. Первое было отторгнуто организмом по прошествии двух лет.

А у инженера Фернандо Гомеса из Испании до сих пор вообще никаких проблем с новым сердцем не было.

Ему 27 лет. После тяжелого инфаркта выход для него был один — трансплантация. Это произошло семь месяцев назад. Если и дальше все будет благополучно, то через год он собирается вернуться на родину. На вопрос, знает ли он, от кого получил свое сердце, Гомес отвечал: «Нет, не знаю и не хочу знать».

Пациент, сидящий рядом с ним, думает иначе. Его зовут Альфред Ханнке. Ему 46 лет, он художник. Вырос в Западном Берлине, с 1956 года живет в США. Он говорит: «Сердце у меня от одного 18-летнего парня из Лос-Анджелеса. Он разбился на мотоцикле, врезавшись в дерево. Его сердце перевезли на самолете в Сан-Франциско, а оттуда на вертолете в Пало-Альто. Своей жизнью я обязан здешним врачам, в апреле 1978 года я уже и со стула подняться не мог. Сердце у меня расширялось все больше и работало все хуже. Я почти совсем не мог дышать. В животе и в ногах скопилось много воды. Мой врач связался по телефону с доктором Шамузем. Меня перевезли в больницу, тщательно обследовали и зарегистрировали. Потом стали ждать подходящего донора. Случай представился через две недели и два дня. Часов в одиннадцать ночи меня повезли в операционную, и я слышал, как врачи разговаривали с пилотом, подлетающим к Сан-Франциско. Потом они сказали: «Все в порядке. Можно начинать. Минут через сорок сердце будет у нас». Это было 25 апреля 1978 года, и я здесь был 142-м человеком, которому пересадили сердце».

Однако вскоре начались серьезные осложнения. Тело «не хотело» принимать орган, необходимый ему для жизни. Девять раз дело доходило до кризиса. Сейчас пока все успокоилось. Но надолго ли?»

В начале 1969 года Кристиан Барнард писал:

«3 декабря 1967 года сердце девушки, погибшей от травмы головного мозга, было пересажено пациенту, страдавшему болезнью сердца, которая до этого считалась неизлечимой. Как и можно было ожидать, реакция общественности была самой различной — от восторженных приветствий до суровых приговоров. Из всех критических замечаний одно заслуживает тщательного разбора: возражение о преждевременности пересадок сердца человеку.

Для опровержения этого критического замечания необходимо рассмотреть три основополагающих вопроса.

Во-первых, нужны ли такого рода операции, имеем ли мы пациентов, которые могут получить от них выгоду? Во-вторых, достаточно ли мы разработали новую технику, чтобы без ненужного риска применять ее для лечения людей? В-третьих, умеем ли мы распознавать осложнения, которые могут последовать за таким вмешательством и эффективно контролировать их, когда они возникают?»

Как сейчас ответить на поставленные Барнардом тогда вопросы? На первые два, безусловно, положительно. Да, техника для таких операций уже разработана в достаточной степени, чтобы без ненужного риска применять ее для лечения людей. Да, операции нужны, есть больные, для которых пересадка чужого сердца или создание его искусственного анализа, может быть, единственный шанс продления жизни.

Больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в наш сумасшедший век меньше не становится, скорее наоборот. Уменьшение физической активности и увеличение нагрузки на нервную систему человека — эти оборотные стороны научно-технической революции — сделали заболевания сердца проблемой номер один современной медицины.

Наверное, не все согласятся, что сердце — один из самых простых органов человеческого тела. Как же — самый «жизненно важный», самый «удивительный» орган, с которым связано само понятие о живом человеке! И тем не менее это так: один из самых простых по выполняемой функции органов. Постоянно работающий насос — да и только. Можно подумать, что, сотворив такую в принципе простую и такую уязвимую машину, природа бросила вызов человеку — его разуму, научным, техническим и творческим возможностям.

И человек принял вызов: он решил создать искусственное сердце, исходя из того, что эта «задача выполняемая при нынешнем состоянии научных знаний, а также доступная современной технологии» (к такому важному выводу пришла еще в 1964 году группа американских ученых).

По американской программе начало массовых имплантаций искусственного сердца планировалось на февраль 1970 года. Сейчас уже восьмидесятые годы, а искусственного сердца пока нет. Проблема оказалась гораздо

более сложной, чем это представляли себе те, кто с такой самоуверенностью взялся за ее решение.

За 15 лет американцы израсходовали 125 миллионов долларов. Национальный институт сердца, легких и крови (в прошлом называвшийся институтом сердца) теперь делает упор на создание аппаратов типа «вспомогательное сердце», предназначенных только для оказания экстренной помощи в операционной. Искусственные легкие и искусственная почка такого рода примесяются уже ряд лет. Да и аппараты искусственного кровообращения, используемые во время операций на сердце, есть уже давно, однако это, конечно, только временная вспомогательная поддержка, а вовсе не замена естественных органов искусственными. «В своем подходе к этой проблеме инженеру следует проявлять больше уважения к достижениям природы и меньше считаться с амбициями технического прогресса», — заметил один из крупных биологов. Менее снисходительный критик, хорошо знающий социальные недуги Америки, высказался еще определеннее: «Этот проект стартовал подобно проекту полета человека на Луну, а заканчивается подобно программе войны с бедностью».

Единственную попытку имплантировать искусственное сердце в человеческий организм сделал в конце шестидесятых годов в Техасе все тот же решительный Дентон Кули. Больной прожил с механическим сердцем 65 часов, после чего ему было пересажено сердце донора, но еще через 32 часа он скончался. Был громкий судебный процесс против доктора Кули. В конце концов суд признал, что врач имел право делать все возможное для спасения умирающего пациента, однако говорят, что теперь этот знаменитый хирург проявляет значительно больший консерватизм в лечении своих больных.

Будущее программы создания искусственного сердца зависит от того, насколько хорошо будут усвоены полученные уроки.

В. И. Шумаков так комментирует эти работы:

«Американские ученые с присущим им оптимизмом и склонностью к сенсационным высказываниям не один раз декларировали сроки создания и клинического применения искусственного сердца. То, что подобные надежды не оправдались, представляется естественным, так как только после глубокого многолетнего изучения проблемы ученые в достаточной степени поняли всю слож-

ность медико-технических задач, встающих на пути решения ее... Сегодня с уверенностью можно говорить, что создания и применения искусственного сердца, полностью вживляемого в организм и способного с гарантией на многие годы заменять вышедшее из строя естественное сердце, не приходится ожидать ранее, чем к исходу текущего столетия.

...Наряду с признанием того, что решение проблемы искусственного сердца идет не такими быстрыми темпами, как это первоначально предполагалось, пессимистическая оценка возможности достижения конечной цели, по-видимому, была бы неправильной. В принципе все нерешенные сейчас вопросы рано или поздно будут решены и, несомненно, в будущем жизни многих людей будут спасены и продлены на многие годы с помощью искусственного сердца».

Итак, искусственное сердце пока только «в принципе» и «в будущем», а частота сердечно-сосудистых заболеваний все растет... Поэтому актуальность проблемы пересадки естественных органов сомнений не вызывает.

Основным препятствием на пути решения проблемы трансплантации органов стоит несовместимость тканей донора и реципиента, иммунная реакция организма последнего. Уже при первой пересадке для того, чтобы другой организм принял чужое сердце, иммунолог больницы Хрооте-Схюр Мартин Бота должен был облучить Вашканского и ввести ему сильнодействующие препараты имуран и преднизолон.

И облучение, и эти препараты были рассчитаны на то, чтобы подавить иммунитет больного и предотвратить отторжение сердца. Луис Вашканский умер через несколько дней после операции. Нет, сердце не отторглось, иммунитет был подавлен хорошо. К сожалению, не только тот иммунитет, который мешал преодолению барьера тканевой несовместимости, но и тот, который защищал организм от болезнетворных микробов. Причиной смерти было двустороннее воспаление легких.

Лемпке в уже цитировавшейся статье пишет, что и сейчас для того, чтобы пересаженные органы прижились, пациент получает в значительных дозах препараты, которые ослабляют защитную реакцию организма. Но тем самым ослабляется и его противостояние разно-

го рода бактериям, вирусам и грибкам. Опасность инфекции в этом случае довольно высока.

Поэтому пациенты, которым пересажено сердце, на протяжении примерно трех месяцев содержатся в специальных стерилизованных одиночных палатах. Пациент находится под круглосуточным наблюдением врачей.

История болезни Вашканского показывает, что уже тогда сразу выявилось основное препятствие на пути нового и, как считают многие авторитетные специалисты, перспективного направления в лечении тяжелых сердечных заболеваний. Это препятствие — иммунитет.

Иммунитет — друг, защищающий организм от инфекции, и он же — враг, мешающий приживлению и работе чужого органа.

Что же такое иммунитет? Зачем он пужен организму? Как он возник в ходе эволюции? Каковы его материальные основы? Чем отличается чужое сердце от своего, чужая ткань от своей ткани? Как организм узнает, где свое, а где чужое, и почему он так нетерпим к чужому? Можно ли подавить, обойти «вредный» иммунитет и сохранить при этом «полезный»?

В этой книге сделана попытка рассказать о том, как ученые сегодня отвечают на эти вопросы.

Слово «иммунитет» латинского происхождения и пришло в наше время из средневековой Европы. В VII—VIII веках некоторые феодалы получали особые грамоты, дававшие им право на иммунитет: такой феодал освобождался от обязательных для других податей, получал разрешение сам вершить суд над своими подданными, распоряжался землями и т. д. Обладающий иммунитетом ставился в исключительное положение, фактически оказывался неподвластным королю.

Не все, может быть, знают, что в сходном со своим первоначальным значением смысле слова «иммунитет» употребляется и сейчас при определении особого положения иностранных лиц в государстве. Так, существует дипломатический иммунитет, означающий личную неприкосновенность иностранных дипломатов, неприкосновенность их служебных и жилых помещений, неподвластность суду государства, в котором они аккредитованы.

Из сказанного должно быть понятно, почему выбрано именно это слово для обозначения невосприимчивости к инфекционной болезни. Разразилась эпидемия:

все заразившиеся «обязаны» болеть, но те, кто получил соответствующую прививку, от всеобщей повинности освобождены, у них — иммунитет.

Иногда словом «иммунитет» называют любой способ защиты от воздействия внешних условий. Я цитирую несколько фраз из статьи американского ученого Ф. Оппенгеймера, которая называется «Наука и иммунитет» (Мир науки, 1969, № 2). «Природа всегда создавала для человека суровые условия, и огромная часть его деятельности была направлена на то, чтобы найти от них защиту. Постепенно он становился все более защищенным, по крайней мере все менее зависимым от многих явлений природы. В этом человеку помогли изобретенные им различные приборы и приспособления, при помощи которых достигалась некоторая защита, или иммунитет». Ф. Оппенгеймер приводит в качестве примеров защиты от внешней среды следующее: «теперь у нас есть свет даже после захода солнца», «у нас есть дома, защищающие нас от дождя, жары и холода», «у нас есть одежда, в которой мы можем находиться в открытом космосе», «нас могут окружать возбудители болезней, не заражая нас». Американский ученый называет иммунитетом даже защищенность одних людей от насилия других. «Как защитить себя от произвола других людей? Как выработать иммунитет к этой части окружающей среды, состоящей из человеческого рода?» — спрашивает он.

Это широкое толкование понятия «иммунитет».

Что же такое иммунитет с точки зрения биологии? Обычно под этим подразумевается невосприимчивость к какой-либо заразной болезни, появляющаяся потому, что человек уже ею переболел (обычный пример: переболел в детстве корью и на всю жизнь — иммунитет), или потому, что ему сделана соответствующая прививка (например, прививка оспы). Если добавить к этому, что иммунитет к инфекционным заболеваниям бывает не только приобретенный, появившийся после прививки или перенесенной болезни, но и врожденный (другое название — естественный, таким иммунитетом обладают все люди, например, по отношению к чуме собак), то окажется верным определение иммунитета, существовавшее в науке 30—40 лет назад.

А как же чужое сердце? Именно реакция на чужое сердце, а раньше на чужую почку, чужие эритроциты,

чужие молекулы и заставила ученых пересмотреть свои взгляды на иммунитет только как на невосприимчивость к заразному началу.

В 1965 году Р. В. Петров предложил следующее определение иммунитета: «Иммунитет — это способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетически чужеродной информации».

В этом определении уже предусмотрены и микробы, и чужое сердце, и чужие молекулы.

Рассказывая об иммунитете, я, естественно, буду часто повторять слово «чужое». Но делать нечего, если организм «великий собственник». «Только свое и ничего чужого!» — вот его девиз. Иммунитет — его оружие, а иммунология — наука, изучающая проявления, механизмы и способы управления иммунитетом. У этой науки счастливая судьба: несмотря на то что она молода (возникла в конце прошлого века), заслуги ее признаны всем миром, потому что именно иммунология избавила человечество от оспы, дифтерии, полиомиелита — чиститель легко продолжит перечисление; в ее активе открытие законов безопасного переливания крови, спасшего тысячи жизней. Сейчас иммунология переживает период особенно бурного развития, каждый год значительно расширяющего границы ее знания.

ИММУНИТЕТ В БОРЬБЕ С МИКРОБАМИ

Иммунологию породила борьба с инфекционными заболеваниями.

Принято считать, что начало новой науке положили знаменитые эксперименты английского врача Э. Дженнера. Его открытие было подготовлено многочисленными наблюдениями, сделанными ранее.

Хорошо было известно, что у коров встречается своеобразное заболевание, очень похожее по местным поражениям кожи на натуральную оспу человека. Существует несколько видов оспы: человеческая, та самая, которая унесла тысячи человеческих жизней; мышиная, от эпидемий которой, бывает, гибнут в лаборатории все лабораторные мыши, но которой не заболевают люди, и коровья — ею люди заболевают, но переносят сравнительно легко. На вымени больных коров обнаруживаются

немногочисленные характерные для оспы поражения — пустулы, у заразившихся от коров доярок такие же пустулы образуются на руках. Неоднократно было замечено, что во время эпидемий человеческой оспы именно доярки чаще оказывались устойчивыми к болезни.

Дженнер в течение многих лет анализировал, проверял сделанные до него разрозненные наблюдения и пришел к выводу, что заражение коровьей оспой приводит к развитию невосприимчивости к человеческой оспе. В мае 1769 года он решился привить здоровому восьмилетнему мальчику сначала коровью оспу, а через полтора месяца — оспу человека. В царапину на руке мальчика был внесен материал, взятый из пустулы на руке доярки, заразившейся оспой от коров. На месте прививки у мальчика образовались пустулы, после заживления которых остались типичные, в наше время хорошо знакомые всем звездчатые рубцы. Попытка привить после этого таким же образом мальчику человеческую оспу доказала развитие невосприимчивости: заболевания не последовало.

Это была первая вакцинация в истории медицины (кстати, слово «вакцинация» происходит от латинского васса — корова), положившая начало новой науке — иммунологии. Дженнер многократно повторил эксперименты по прививке коровьей оспы людям, и их результаты блестяще подтвердили сделанный им вывод о предохранительном значении этой процедуры против оспы человека.

Прививка оспы распространилась очень широко, в ряде стран даже были изданы специальные указы о вакцинации. В царской России вакцинация проводилась только среди ограниченных групп населения, и поэтому оспа оставалась постоянным, обычным заболеванием. Вплоть до XIX века от нее ежегодно погибало около одного процента населения. Сразу после Октябрьской революции началось планомерное наступление на болезнь. 10 апреля 1919 года В. И. Ленин подписал декрет об обязательном оспопрививании. В это время ежегодно регистрировалось на 100 тысяч населения 136 больных натуральной оспой. Спустя 10 лет в нашем государстве была самая низкая в мире заболеваемость этой болезнью: около 10 случаев на 100 тысяч населения. К 1936 году натуральную оспу в нашей стране удалось полностью ликвидировать. Но инфекция продолжала угрожать из-

за границы. В 1958 году Всемирная ассамблея здравоохранения по инициативе делегации СССР приняла решение о проведении программы по полной ликвидации оспы в мире. В год начала международной программы на земном шаре было зарегистрировано четверть миллиона случаев заболевания натуральной оспой. Менее чем через 20 лет в Сомали был зарегистрирован последний случай заболевания оспой: повар из города Мерка 23-летний Али Мауф Маалин — последний человек, заболевший оспой. Больной выздоровел, и больше случаев заболевания не наблюдалось. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила премию в 1000 долларов за выявление нового случая заболевания. Пока деньги так и лежат в банке. Впервые в истории человечества одержана победа над страшным инфекционным заболеванием.

«То, что мы оказались способными сделать с оспой, это почти чудо. Подлинное чудо здравоохранения», — говорит директор ВОЗ доктор Малер.

Таким образом, с оспы началась история иммунологии, и в борьбе с оспой достигнуты самые значительные успехи.

И все-таки я не без основания написал выше, что опыты Дженнера лишь условно принято считать начальной точкой развития иммунологии. Дженнер не сумел увидеть в открытом им способе борьбы с оспой общий принцип предохранения от инфекционных заболеваний.

Подлинным отцом современной иммунологии признан великий французский ученый Луи Пастер. В 1880 году он заметил, что заражение птиц ослабленным возбудителем куриной холеры делает их невосприимчивыми к активным, обычно вызывающим смертельное заболевание микробам. Сопоставив свои эксперименты с опытами Дженнера, Пастер сформулировал основной принцип защиты от возбудителей любой инфекционной болезни. Он состоит в том, что организм после знакомства с ослабленными, неспособными вызвать тяжелую болезнь возбудителями становится невосприимчивым, иммунным к агрессивным микробам того же вида. Пастер сумел получить устойчивый иммунитет к таким страшным человеческим недугам, как сибирская язва и бешенство. Пастеру больше чем кому-либо другому обязано человечество избавлением от ужасных эпидемий инфекционных заболеваний.

Работа по созданию новых вакцин особенно активно проводится в настоящее время. Усовершенствованы вакцины против сибирской язвы и бешенства. Созданы вакцины против желтой лихорадки, чумы, туберкулеза, туляремии, полиомиелита, бруцеллеза.

Общий принцип усиления специфического иммунитета путем вакцинации предложен Пастером в 1881 году. С тех пор в иммунологии так и ведется: чтобы создать невосприимчивость, необходимо выделить из микробов их антигены и ими заблаговременно иммунизировать организм. Однако против ряда заразных болезней создать таким способом долговременный иммунитет пока не удается. До сих пор нет хороших вакцин против малярии, дизентерии, венерических и некоторых других болезней. Иммунная система человека почему-то не умеет создавать устойчивость против некоторых антигенов и микроорганизмов. Кроме того, общим недостатком существующих сейчас вакцин является наличие в них большого количества балластных веществ. Из-за этого при иммунизации только очень небольшая доля (меньше одного процента) образующихся антител направлена против тех антигенов микробов, соединение с которыми убивает или нейтрализует последние. А остальные? Остальные 99 процентов образующихся антител — издержки производства, накладные расходы (они-то и вызывают иногда осложнения при вакцинации — аллергии и т. д.).

Как повысить коэффициент полезного действия прививок? Президент международного общества иммунологов Майкл Села на конференции, посвященной 150-летию со дня рождения Пастера, выступил с докладом, имевшим прямое отношение к этому вопросу. Доклад назывался «Вакцины будущего». Села предлагает искусственно синтезировать уникальные молекулярные структуры ключевых антигенов возбудителей болезней, а затем несколько таких антигенов можно объединить в одной молекуле. Полученная вакцина будет, во-первых, иммунизировать сразу против нескольких болезней, а во-вторых, не будет содержать балластных веществ*.

* Села намерен создавать искусственные копии именно этих антигенов. На III Международном конгрессе иммунологов в Австралии в 1977 году он подчеркивал: «Мы должны копировать природу не в целом, а частями».

Советские иммунологи Р. В. Петров и Р. М. Хайтов указывают на то, что у изящной программы профессора Села есть свои подводные камни. Неоднократно оказывалось, что выделенные из микроорганизмов антигены, будучи изолированными, иммунизируют значительно хуже, чем в составе ослабленных бактерий (не забудем, что там своя беда — много балласта). Кроме того, нельзя не считаться с тем, что за выработку антител отвечают специальные гены (их называют генами иммунного ответа). Если у человека отсутствует ген, обеспечивающий способность к образованию антитела на какой-либо антиген, то вводить этому человеку данный антиген бесполезно. Поэтому предстоит еще добиться, чтобы синтетические вакцины стимулировали образование антител к разным антигенам в любом организме, даже в генетически слабо отвечающем или вовсе не реагирующем на введение антигена (каждый из нас плохо вырабатывает антитела к некоторым антигенам).

В общем при реализации планов Села можно ожидать большого успеха, но может оказаться и как в известной поговорке: «Гладко было на бумаге, да забыли про овраги, а по ним ходить». Будем надеяться, что французам удастся благополучно обойти названные и другие «подводные камни» их программы.

Оригинальный подход используют Петров и Хайтов. Суть задачи, которую они ставят в своей работе, в том, чтобы в искусственных вакцинах на синтетических макромолекулах были не только фрагменты ключевых антигенов, но и структуры, способные обеспечить выработку антител к разнообразным антигенам независимо от их природы и от генотипа иммунизируемого организма. Петров и Хайтов отобрали и изучили ряд веществ, влияющих на конкретные этапы развития иммунной реакции. Было установлено, что иммунный ответ резко повышается при введении животным особых искусственных веществ — полиэлектролитов. Весьма перспективно то, что, вводя эти вещества животным с генетически низким иммунным ответом, удалось повысить у них выработку антител до уровня генотипов с высоким иммунным ответом.

Сейчас трудно предсказать, какой принцип конструирования вакцины будущего окажется более эффективным. «Ясно одно, — пишут Петров и Хайтов, — такие принципы будут найдены. И тогда действительно можно

будет проводить «сборку» антигенных детерминант различных микробов и вирусов на одной полимерной цепочке. Эта цепочка обеспечит развитие мощного иммунного ответа ко всем использованным антигенам. Области возможного применения синтетических вакцин беспредельны».

Не всегда ученые идут по пути борьбы с самими микробами. Выяснилось, что во многих случаях к болезни приводит накопление в организме ядовитых продуктов жизнедеятельности микробов — их токсинов. 10 декабря 1923 года в Парижскую академию наук было представлено сообщение Г. Рамона о том, что ему удалось найти такой способ обработки дифтерийного токсина, который делает его безвредным для организма. Рамон показал также, что после введения этого нейтрального препарата возникает устойчивый иммунитет к необработанному, ядовитому токсину. Неядовитый аналог токсина получил название дифтерийного анатоксина.

Развитие этого направления исследований привело к созданию столбнячного, стафилококкового, дизентерийного и ботулинического анатоксинов, а также анатоксинов, полученных из ядов некоторых змей и из ядов растительного происхождения.

Во всех этих успехах медицины продолжает осуществляться общий принцип, сформулированный великим Пастером.

Силы иммунитета реагируют на то, что микробы размножаются в организме или нарушают его клетки. Иммунная реакция вызывается тем, что микробы состоят из отличных — не таких, как в организме-хозяине, — структурных молекул. А значит, для знакомства может быть достаточно и трупов возбудителей. Чтобы предохранить от ряда заболеваний, именно так и поступают. Нагреванием с формалином или каким-либо другим способом убиваются возбудители дизентерии, брюшного тифа, сыпного тифа, паратифа или холеры, так что трупы остаются и не меняется структура их антигенов (структурных соединений, вызывающих иммунную реакцию организма). Теперь достаточно ввести в организм человека полученные вакцины, и знакомство состоится. Например, после введения брюшнотифозной вакцины в организме начнется выработка специфического оружия против брюшнотифозных (и только брюшнотифозных!) возбудителей. В организме вырабатывается иммунитет к

брюшному тифу. Для создания иммунитета к брюшному тифу нужно ввести брюшнотифозную вакцину, к сыпному — сыпнотифозную и т. д. Чтобы помочь организму победить живого возбудителя, надо предоставить ему возможность познакомиться с мертвым врагом, но обязательно имеющим те же антигены, что и живой возбудитель.

Может возникнуть вопрос: а разве во время болезни не происходит мобилизации иммунных сил, не происходит знакомства с антигенами возбудителей? Зачем же устраивать эти смотрины заранее? Для того чтобы заранее подготовиться к борьбе. Пока организм мобилизует свои иммунные силы против проникшего агрессора, пока начнется активная борьба, микроб размножится и станет непобедим. Организм лишь немногих людей, не будучи специально подготовленным к встрече с возбудителями сыпного тифа, способен победить эту инфекцию.

Иное дело, если организм предупрежден о возможной опасности и ознакомлен с вероятным врагом. Тогда в критическую минуту он окажется во всеоружии. Добиться этого и есть задача медицины.

Илье Ильичу Мечникову, знаменитому русскому ученому, принадлежит выражение: «Инфекция есть борьба между двумя организмами». С одной стороны, макроорганизм со своими системами защиты, с другой — микроорганизмы, возбудители болезни. Для каждого из участников борьба решает часто вопрос жизни или смерти, каждый использует в этой борьбе все выработанные эволюцией приемы и способы.

Система иммунитета, о которой идет речь в этой книге, сравнительно позднее приобретение в ходе эволюции. Одноклеточные организмы в борьбе друг с другом используют главным образом одно доступное им средство: переваривание. Одноклеточные простейшие способны активно захватывать бактерии и уничтожать их своими пищеварительными ферментами в особых вакуолях. У многоклеточных, стоящих на начальных этапах развития, уже появляется специализация в работе отдельных клеток: часть из них выполняет главным образом защитную функцию. Честь открытия таких клеток принадлежит Мечникову.

«Целебные силы организма» обнаружены им век назад — в 1882 году.

Так описывает автор свои первые наблюдения, положившие начало многолетним исследованиям:

«...Однажды, когда вся семья отправилась в парк смотреть каких-то удивительно дрессированных обезьян, а я остался один над своим микроскопом, наблюдая за жизнью подвижных клеток у прозрачной личинки морской звезды, меня сразу осенила новая мысль. Мне пришло в голову, что подобные клетки должны служить в организме для противодействия вредным деятелям. Чувствуя, что тут кроется нечто особенно интересное, я до того взволновался, что стал шагать по комнате и даже вышел на берег моря, чтобы собраться с мыслями. Я сказал себе, что если мое предположение справедливо, то заноза, вставленная в тело личинки морской звезды, не имеющей ни сосудистой ни нервной системы, должна в короткое время окружиться налезшими на нее подвижными клетками, подобно тому, как это наблюдается у человека, занозившего себе палец. Сказано — сделано. В крошечном садике при нашем доме, в котором несколько дней перед тем на мандариновом деревце была устроена детям рождественская «елка», я сорвал несколько розовых шипов и тотчас же вставил их под кожу великолепных, прозрачных, как волна, личинок морской звезды. Я, разумеется, всю ночь волновался в ожидании результата и на другой день, рано утром, с радостью констатировал удачу опыта. Этот последний и составил основу «теории фагоцитов», разработке которой были посвящены последующие 25 лет моей жизни».

После этого первого опыта Мечников стал жадно искать новые факты. Он исследовал множество других видов животных, включая теплокровных и наконец человека, и твердо установил, что клетки-защитники есть в любом организме, а атакуют они не только такие инородные тела, как занозы, но и микробов. Поэтому Илья Ильич назвал открытые им клетки фагоцитами — пожирателями клеток. Он придумал и поставил громадное количество очень показательных опытов, демонстрирующих значение фагоцитов для защиты организма от микробов. Вот только один из них. Берутся две группы мышей. Животным одной из них вводится обычная тушь. Сама по себе она не оказывает никакого вредного действия на мышей. Если больше ничего не делать с мышами, то ничего с ними не случится. Но частицы туши в организме мыши захватываются фагоцитами. Наглотившийся туши фагоцит выхо-

дит из строя. Чем больше туши, тем меньше активных фагоцитов.

Мечников заражает обе группы мышей несмертельной дозой болезнетворных микробов — мыши первой группы с заблокированными тупью фагоцитами погибают, мыши второй группы — нет. Таким образом был сделан вывод о том, что фагоциты защищают организм от инфекции.

Клетки, выполняющие фагоцитарные функции, обнаружены у многоклеточных организмов на всех уровнях эволюционного развития. Это один из самых основных приемов борьбы многоклеточных животных с инфекцией.

Какое имеют отношение фагоциты Мечникова к повышению устойчивости организма к болезни после вакцинации? Может быть, таких клеток (фагоцитов) становится больше? Или они начинают более активно «поедать» бактерии? Причем именно те бактерии, которые были использованы при вакцинации, — ведь иммунитет специфичен. Эти предположения были очень уместны в начале века после открытий Пастера и Мечникова. И Мечников доказывает, что у вакцинированных животных фагоцитоз бактерий протекает значительно интенсивнее. Казалось, вопрос решен. Защитные силы организма найдены. Но случилось так, что в это же время были обнаружены в организме и другие претенденты на роль материальных носителей реакции иммунитета.

В восьмидесятых годах прошлого столетия были открыты бактерицидные свойства крови. Сыворотка крови, не содержащая никаких клеток, обладает способностью убивать микробов — значит, в системе защиты организма от инфекции можно обойтись без всяких фагоцитов. В 1887 году немецкий ученый Рудольф Эммерих в докладе на Международном гигиеническом конгрессе рассказал, что в его экспериментах микробы краснухи, введенные вакцинированным против них свиньям, погибали в крови без всякого участия фагоцитов. Эти данные приводят к созданию гуморальной (жидкостной) теории иммунитета. Другой немецкий бактериолог, Эмиль Адольф Беринг, делает решающий шаг в развитии этой теории — создает на ее основе замечательное лекарство.

Беринг рассуждал примерно так. Разные организмы по-разному устойчивы к инфекциям. Это может быть

связано с различным количеством фагоцитов или (а может быть, и) с различными свойствами сыворотки крови. После иммунизации (так чаще стали называть вакцинацию), кажется, не происходит значительного увеличения числа фагоцитов, но ведь защищенность организма возрастает. За счет чего? Может быть, увеличивается бактерицидная активность сыворотки?

Беринг иммунизирует животных различными микробами и проверяет после этого бактерицидную активность сыворотки. Так и есть, она возрастает!

Значит, в крови после иммунизации увеличивается содержание каких-то веществ (позже получивших название антител), способных уничтожать микробы.

Беринг сравнивает сыворотку животных, иммунизированных различными микробами, и убеждается, что антитела специфичны: они действуют только на те микробы, которые были использованы для иммунизации.

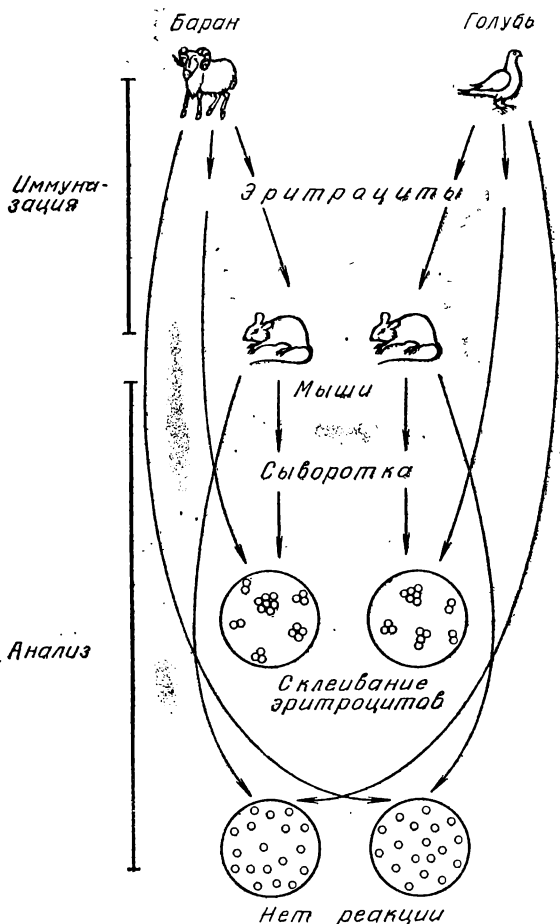
Но ведь и иммунитет, открытый Дженнером и Пастером, специфичен. Это ли не доказательство, что его оружием являются антитела? И Беринг делает еще одно принципиальное заключение. Если в сыворотке крови иммунизированных животных появляются специфические вещества, способные бороться с возбудителями болезней, то, значит, такую сыворотку можно использовать как лекарство. Он иммунизирует кроликов ядом столбнячных бацилл, затем через несколько дней берет у этих животных сыворотку крови и вводит ее крысам, зараженным столбняком. Контрольные крысы, не получившие сыворотки, погибают. А подопытные? У них болезнь не развилась. Лекарство работает.

Таким же образом Беринг получил сыворотку против дифтерийного токсина. Такая сыворотка иммунизированных лошадей до сих пор основное лекарство при лечении больных дифтерией детей. В 1901 году Берингу за эти работы была присуждена Нобелевская премия.

Позже установили, что антитела вырабатываются в организме и после трансплантации чужой крови, кожи и даже после беременности. Ученые многократно подтвердили, что образующиеся антитела обладают удивительным свойством: они способны специфически реагировать с тем и только с тем антигеном (веществом или клетками, использованными для иммунизации), который стимулировал их появление. Для обнаружения антител не обязательно выделять их в чистом виде, их присутст-

вие в сыворотке крови легко определяется при добавлении антигена по ряду специфических реакций. Например, реакция агглютинации. Так называют склеивание отдельных эритроцитов или бактерий в комплексы, группы, конгломераты клеток.

Возьмем двух мышей. Одной мышке введем под кожу, внутривенно или внутривенно полмиллилитра взвеси



После иммунизации в крови мышей появляются антитела, которые способны склеивать эритроциты, использованные для иммунизации

эритроцитов барана, а другой столько же эритроцитов голубя. Через восемь дней из хвостовой вены возьмем немного крови и подождем, пока осядут эритроциты. Таким образом, мы получим сыворотку крови каждого животного. Если теперь к одной капле бараньей крови добавить сыворотку первой мыши, а к другой — сыворотку второй, то выяснится, что сыворотки обладают разными свойствами. В первой капле эритроциты бараньей крови склеиваются в комплексы, а во второй ничего не изменится. Стоит вместо крови барана взять две капли крови голубя, и активная и неактивная сыворотка поменяются местами: сыворотка первой мыши, склеивающая эритроциты барана, не будет агглютинировать эритроциты голубя, а вторая, не реагировавшая раньше, будет активно их склеивать.

В организме первой мыши, иммунизированной эритроцитами барана, появились антитела к этим клеткам, а в организме второй — к эритроцитам голубя. Отличить сыворотку крови иммунизированной данным антигеном мыши от неиммунизированной, как видите, нетрудно.

Усложним немного задачу. Повторно проиммунизируем обеих мышей, но на этот раз и ту и другую эритроцитами барана. Получится, что первая мышь знакомилась с ними дважды, а вторая — только один раз. Дней через восемь опять возьмем у животных кровь. На этот раз обе сыворотки будут содержать антитела к эритроцитам барана. Однако у мыши, иммунизированной дважды, их должно быть больше. Как это показать? Реакция агглютинации (как и другие, о которых речь впереди) — реакция качественная: она дает ответ «да» или «нет», есть антитела или нет, и не говорит, сколько их в первой сыворотке, а сколько во второй.

Для того чтобы сравнить сыворотки по количеству антител, уже давно используется следующий нехитрый прием. Каждую сыворотку разводят физиологическим раствором в два, потом еще в два (значит, уже в четыре), потом еще в два (уже в восемь) раза и т. д. Каждое последующее разведение сыворотки вдвое больше предыдущего. Понятно, что при каждом разведении концентрация молекул антител уменьшается вдвое. В конце концов их будет так мало, что перестанет происходить склеивание добавляемых эритроцитов. Первоначальная концентрация антител в сыворотке полностью определяет, сколько разведений понадобится для полной потери

сывороткой ее специфической активности. Получаемое таким образом для каждой сыворотки число разведений называют ее титром. В нашем примере титр антител против эритроцитов барана у первой (дважды иммунизированной) мыши будет, конечно, выше, чем у второй. Так качественный метод становится количественным.

Вот некоторые реакции взаимодействия антител с антигенами, играющие важную роль в защите организма от инфекции.

Реакция нейтрализации токсинов, использованная в работах Беринга. Антитела против токсинов способны нейтрализовать их вредное действие. Например, если морской свинке ввести токсин, выделенный из возбудителей дифтерии, животное погибает. Добавление к токсину сыворотки человека, переболевшего дифтерией, или сыворотки специально иммунизированной лошади обезвреживает (нейтрализует) токсин. Используя при введении морским свинкам всегда одну и ту же смертельную дозу токсина с добавлением различных антисывороток, можно показать наличие или отсутствие в сыворотках противодифтерийных антител и определить их титр. Эта же реакция годится для определения концентрации токсинов возбудителей столбняка или, к примеру, змеиного яда. В этом случае используется стандартная антитоксическая сыворотка.

Антитела не только способны нейтрализовать яды, выделяемые бактериями, они могут уничтожать и самих возбудителей болезней. Эти возможности антител проявляются в реакции цитотоксичности и в реакции лизиса. В результате обеих реакций бактерии, против которых направлено действие антител, погибают. В первом случае они просто становятся нежизнеспособными, а во втором — еще и растворяются; так сказать, происходит полное уничтожение врага, включая кремацию трупов.

Разве не грозное оружие — антитела! Для человека особая ценность этого оружия еще в том, что (как впервые показал Беринг) в критических ситуациях его можно взять «напрокат» у животных. С 1894 года медики стали специально в больших количествах производить лечебные сыворотки. Сейчас в мире каждый год иммунизируются многие тысячи лошадей для получения сыворотки против различных токсинов и возбудителей.

С некоторыми из них читатель, безусловно, знаком. Ну хотя бы с противостолбнячной сывороткой. Ее

обязательно вводят людям, порезавшим руку или ногу, особенно если в рану попала земля. Столбняк — тяжелое заболевание, возбудитель его очень устойчив к изменению условий внешней среды и часто встречается в земле, особенно вблизи населенных пунктов. Поэтому при загрязнении раны землей для профилактики столбняка обязательно нужно ввести антитела против столбняка (столбнячного токсина). Если заболевание уже началось, сыворотку вводят ежедневно в больших дозах до выздоровления.

Итак, антитела — оружие иммунитета. А как же фагоциты?

На эксперименты Беринга Мечников ответил своими экспериментами. Он многократно повторил опыты защитников гуморальной теории. Да, антитела существуют, да, они обезвреживают бактериальные токсины, да, они уничтожают некоторые бактерии. Некоторые, но не все. Окончательное уничтожение микробов в организме все-таки, как правило, совершается фагоцитами. Мечников новыми и новыми экспериментами доказывает, что сыворотка нейтрализует токсины этих болезней. И в то же время в присутствии специфических антител фагоцитоз стимулируется в десятки раз. Значит, не противопоставление теорий: или клеточный, или гуморальный механизм защиты, а объединение их — и клеточный, и гуморальный вместе, причем вместе во много раз эффективнее, чем каждый в отдельности.

Дальнейшие исследования показали, что выработка (продуцирование) микробами токсинов есть эволюционно возникший у них механизм борьбы как раз с фагоцитами. Вспомним еще раз формулировку Мечникова: «Инфекция есть борьба между двумя организмами». Микробы размножаются в макроорганизме. Последний в борьбе с ними создает в ходе эволюции армию специальных клеток — пожирателей, микробы отвечают приобретением способности синтезировать яды, убивающие фагоциты. И тогда у высших организмов возникает способность продуцировать специфические молекулы, нейтрализующие яды. Обезоруженные бактерии уничтожаются все теми же фагоцитами. Каждая инфекционная болезнь — в какой-то момент динамическое равновесие процессов. Победили системы организма — выздоровление, победили микробы — смерть. Вакцинация — это заблаговременное усиление организма, введение готовых иммунных сывороток — помощь ему в

критический момент. В этой борьбе свои количественные закономерности, своя зависимость от исходных и граничных условий.

В 1975 году советский математик академик Г. И. Марчук организовал в новосибирском Академгородке постоянно действующий (заседания по средам в 3 часа в кабинете Гурия Ивановича в Вычислительном центре) семинар математиков, биологов и медиков, перед которыми ставилась задача связать различные хорошо известные врачам картины протекания инфекционных болезней в некоторую систему на основе строго математического подхода и построить модели предвидения течения болезни. Работа семинара началась с обсуждения созданной Г. И. Марчуком «простейшей математической модели вирусного заболевания». Свой интерес к иммунологии математики объяснили тем, что «эта наука наряду с генетикой становится ведущей биологической дисциплиной. Для нее характерен высокий темп накопления новых фактов, открытий, концепций с их быстрым доведением до практического использования. Такое развитие теоретической и экспериментальной иммунологии дает возможность рассматривать иммунные процессы как сложную динамическую систему и использовать системный подход к изучению законов функционирования системы иммунитета».

В настоящее время начатые на семинаре работы получили существенное развитие. Место семинара теперь — Москва, круг его участников стал значительно шире.

Вспомним еще раз мысль Мечникова о борьбе макроорганизма и микробов. Но всегда ли микробы — враги?

Доктор М. К. Ворошилова из Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР считает, что не все вирусы, живущие в организме человека, являются его врагами. Некоторые из них могут быть и союзниками в борьбе с явно вредными вирусами. Эти полезные вирусы живут в кишечнике и способны подавлять размножение болезнетворных возбудителей гриппа и герпеса. Они стимулируют защитные реакции организма, включая гуморальный и клеточный иммунитет. Ворошилова и ее коллеги на основе таких вирусов-союзников разработали особые вакцины, введение которых человеку эффективно применялось для экстренной профилактики гриппа и острых респираторных заболеваний, причем наряду с профилактическим был замечен также и лечебный эффект, заключающийся в сокращении длительности и уменьшении

тяжести болезни. Способность таких вакцин подавлять многие болезнетворные вирусы и оказывать благотворное действие на защитные механизмы позволила применять их и для лечения ряда вирусных болезней, в основе которых лежат нарушения иммунитета.

Очень важным положительным следствием предложенных прививок оказалось усиление синтеза в организме млекопитающих интерферона — особого вещества клетки, защищающего ее от вирусов. Впервые интерферон обнаружили в экстракте из оболочки куриного эмбриона, зараженного вирусом гриппа, а потом стало ясно, что и другие вирусы могут заставить клетки продуцировать это защитное вещество. В СССР интерферон был впервые получен в 1960 году группой научных сотрудников, работающих под руководством академика АМН СССР З. В. Ермольевой. Интерферон обладает широким спектром действия. Есть у препарата и другое преимущество. Это продукт жизнедеятельности клетки, поэтому он не токсичен и совершенно безвреден для человека.

Вернемся, однако, к научным спорам биологов начала нашего просвещенного века. Фагоциты или антитела?

Обе концепции (и гуморальная, и фагоцитарная) строились на надежных объективно существовавших фактах. И в конце концов произошло то, что не могло не произойти: они нашли точки соприкосновения, дополнили друг друга. Единение было формально подчеркнуто символическим фактом: в 1908 году комитет по Нобелевским премиям присудил высшую научную награду одновременно двум ученым: Илье Мечникову, создателю фагоцитарной теории, и Паулю Эрлиху, исследователю гуморальных факторов иммунитета, автору первой теории образования антител.

Итак, способы борьбы организма с инфекцией известны. Известно и как помочь организму в этой борьбе. Кроме специфических лекарств — антител, ученые нашли еще много разных веществ, уничтожающих микробы.

И что же, микробы сдались? Ничего подобного! Они пустили в ход свое самое сильное оружие — отбор. В течение последних лет врачи всего мира с беспокойством констатируют, что те возбудители, которые нацело уничтожались антибиотиками еще 15—20 лет назад, сейчас обрели устойчивость против них. Резко изменились свойства возбудителей многих инфекционных болезней. Подлинным бедствием хирургических клиник и родильных

домов стала «чума XX века» — новая форма стафилококковой инфекции. Потери, связанные с утратой работоспособности от этой заразы, превышают ущерб, причиняемый всеми инфекционными болезнями, за исключением гриппа. 70—80 процентов сегодняшних штаммов стафилококков устойчивы к пенициллину, ауромицину, эритромицину и хлорамфениколу — основным антибиотикам, успешно использовавшимся еще совсем недавно.

Как это произошло, в общих чертах совершенно понятно. Процесс легко промоделировать в любой микробиологической лаборатории. Если взять плоскую стеклянную чашку, на которой ровным слоем выращены какие-нибудь бактерии, и добавить туда ядовитое для них вещество (тот же пенициллин), то в этой чашке все микробы погибнут. Погибнут они и во второй, и в третьей, и в пятой чашках, но в шестой (а может быть, и в первой) найдутся одна-две бактериальные клетки, которые в силу случайного изменения наследственно обусловленных особенностей метаболизма окажутся устойчивыми к яду. Если размножить эти отдельные клетки, то для всего их потомства яд перестанет быть ядом. Произошел отбор резистентных (устойчивых) форм.

Что же делать? Во-первых, искать новые антибиотики, с которыми еще не знакомы возбудители болезней, и, во-вторых, не злоупотреблять антибиотиками. Применять их в крайнем случае, когда использованы другие возможности борьбы с болезнью, когда болезнь угрожает самой жизни. В общем, только тогда, когда это рекомендует врач.

Свое могучее оружие — отбор, способность меняться — микробы используют не только в борьбе с антибиотиками. Его же направляют они и против иммунных сил организма. Микробы размножаются очень быстро. За сравнительно небольшое время, за каких-нибудь 1—2 года сменится очень много поколений, и мутации (случайные наследственные изменения) могут значительно изменить антигенную структуру возбудителя.

Это явление характерно, например, для возбудителей гриппа. Прошла эпидемия гриппа, пришедшего из Испании — ученые сделали соответствующую вакцину, а на следующий год идет «гонконгский» грипп, возбудители которого настолько изменены по сравнению с «испанским», что иммунитет к «испанскому» гриппу на «гонконгский» или на еще более новые — «английский» или «техасский» — не распространяется, нужны новые вакци-

ны. Недавно в Женеве было опубликовано сообщение Всемирной организации здравоохранения о распространенности гриппа среди населения разных стран в конце 1980 — начале 1981 года. Наиболее сильные вспышки одного из последних вариантов — «бангкокского» — гриппа были отмечены в США, где от эпидемии пострадали в основном люди старшего возраста. В Азии эпидемия этого гриппа захватила преимущественно Индию и Пакистан. В Англии, Венгрии и Финляндии в то же время были зарегистрированы вспышки «бразильского» гриппа, которым болела главным образом молодежь, а в СССР, Румынии, Японии, Египте, Дании, Франции, КНР, Гонконге, Малайзии и Сингапуре — «сингапурского» гриппа.

В 1976 году много неприятностей наделал в Соединенных Штатах так называемый свиной грипп, источником распространения которого были свиньи. Вспышка этого гриппа была отмечена также в 1977 году у нас на Дальнем Востоке. В начале 1978 года китайские исследователи объявили, что они выделили вирус свиного гриппа. В общей сложности этот вирус поразил в Северном полушарии около 20 процентов молодых людей до 21 года. Старшее поколение оказалось устойчивым к свиному гриппу, так как сталкивалось с этим вирусом в период между 1947 и 1957 годами. А где же он был с 1957 по 1976 год?

Вирус гриппа может долгое время находиться в «подполье». Так, в 1973 году внезапно появился вирус, вызывавший эпидемию в 1951 году. Его потомки были вытеснены азиатским гриппом и 27 лет «скрывались», пока не выросло поколение людей, которые не сталкивались с этим вирусом и потому не имели иммунной защиты против его нападения. И в результате болели этим гриппом практически все моложе тридцатилетнего возраста.

Микробы постоянно меняют свое лицо и мешают организму наиболее активно использовать свое мощное оружие — иммунитет. Изготовители вакцин, стимулирующих иммунитет против гриппа, все время опаздывали на одну эпидемию. Хитрый и коварный враг каждый раз предстает в новом антигенном обличье. Как угадать его завтрашнее лицо? Невозможно? Нет, возможно! — говорит профессор Клод Аннун из Института имени Пастера во Франции. В этом институте заставили вирусы эволюционировать в лаборатории. Искусственно стимулируя у них появление генетических изменений и отбирая (селектируя) различные варианты, ученым удалось из вирусов

«гонконгского» гриппа получить «английский» вариант еще до его появления в Европе. Причем иммунитет, вызываемый вакциной из этого искусственного «английского» варианта, оказался эффективным и против «гонконгского» гриппа и против естественного «английского». Клинические испытания в Массэ (близ города Рени во Франции) показали, что из трехсот иммунизированных людей ни один не заболел гриппом во время очередной эпидемии.

В нашей стране достигнуты серьезные результаты в борьбе с гриппозными эпидемиями. На XXVI съезде КПСС президент АН СССР академик А. П. Александров так говорил о них, обращаясь к Генеральному секретарю ЦК КПСС Л. И. Брежневу:

«Леонид Ильич, помните, на XXV съезде партии Вы спросили меня, нет ли какой-нибудь «бомбы» против гриппа. Я тогда сказал Вам об успешной работе ленинградских физикохимиков Института ядерной физики совместно с Пастеровским институтом Минздрава. Благодаря этой работе в Ленинграде, занимавшем одно из первых мест по гриппозным заболеваниям, резко сократилось число таких заболеваний...

Леонид Ильич, дело широко пошло сейчас. Управление микробиологической промышленности хорошо организовало производство вакцины и в прошлом году выпустило уже около 10 миллионов доз, а в текущем «грозится» выпустить 25 миллионов, что позволит существенно снизить заболевания гриппом в стране».

Особые трудности в борьбе с инфекцией возникают тогда, когда естественный отбор создает среди микробов такие породы, у которых антигены похожи на антигены организма хозяина. Это еще более затрудняет работу иммунитета. Если в первом случае постоянное изменение антигенного состава возбудителей не позволяет организму использовать свою иммунологическую память о прошедших ранее заболеваниях, то во втором случае организм может просто не распознать врага, не заметить вторжения болезнетворных клеток.

Есть научные работы, показывающие, что антиген возбудителя чумы близок по строению к антигену крови группы 0* системы АВ0. Следовательно, организм человека с группой крови 00, А0 и В0 будет пассивнее реагировать на микробы чумы, чем организм с группой крови АВ. Для второго организма возбудитель чумы — безу-

* О группах крови см. с. 111—115.

словно чужой, враг, против которого надо бороться, для первого враждебность чумного микроба спорна, у него самого в тканях есть похожий антиген, а по другим признакам различать свое и чужое организм не умеет. И выходит, что у людей с антигеном группы 0 сопротивляемость к чуме должна быть понижена. Обнаружено также сходство антигенов вируса оспы с антигеном крови человека группы А. Немецкие ученые Фогель и Петенкоффер сравнивали карту распространения генов групп крови с местами эпидемий этих инфекций.

Вот что они увидели (цитирую по книге В. П. Эфроимсона «Иммуногенетика». М., Медицина, 1971):

«Сравнение карты распределения гена групп крови 0 с территориями опустошительных чумных эпидемий выявляет поразительные параллели. Центр эпидемий в Центральной Азии характеризуется минимальной частотой группы 0. Отсюда частота группы 0 постепенно поднимается к периферии Старого Света. Наиболее высокие частоты группы 0 обнаруживаются только в изолированных районах, например в горах и на островах. Относительно высокая частота 0 обнаруживается в Исландии, где никогда не было чумных эпидемий. Высока частота 0 также в Шотландии и Ирландии, где эпидемии чумы были редки и не столь сильны. Жители Гренландии были почти полностью уничтожены тяжелой эпидемией чумы в XIII столетии, и там обнаруживается низкая частота 0. Наивысшая частота 0 обнаруживается в Америке, где чума впервые появилась в начале XX века. В Австралии и Новой Зеландии, пощаженных чумой, частота 0 высокая».

Совпадение очень высокое. Чума, которую, как и смерть, в средние века рисовали с косой, избирательно высока в местах своих эпидемий людей, имевших антиген группы 0.

Не меньше потрудились в прошлом над отбором людей по группам крови и другая страшная инфекция — оспа. Эта облюбовала себе, как уже говорилось, антиген группы А. «Сравнивая карту частоты группы крови А с районами эпидемии оспы,— пишет Эфроимсон,— мы вновь обнаруживаем поразительные параллели. Низкая частота группы А обнаруживается в эндемичных районах Центральной Азии, Индии, в Китае и в Африке. В Европе частота А повышается к северу, где эпидемии оспы происходили реже, чем на юге. Вообще оспа относительно позднее

попала в Европу, а именно в VIII веке, после завоевания Испании сарацинами. Исландия, имеющая низкую частоту А, перенесла за свою историю 19 сильных эпидемий оспы. Австралия и Новая Зеландия, пощаженные оспой, имеют высокую частоту А, как этого и следовало ожидать».

Повышенная восприимчивость лиц групп крови А к оспе четко обнаружилась при оспенной эпидемии в пятидесятых годах в Западной Бенгалии. Определение групп крови у заболевших и незаболевших людей показало, что люди с антигеном группы А заболевали в три раза чаще, болели значительно тяжелее и чаще погибали, чем люди с другими группами крови.

Для организма не безразлично, из каких антигенов он состоит даже при отсутствии страшных эпидемий. Так, существует какая-то, пока еще необъяснимая связь между антигеном группы А и раком желудка: люди, имеющие этот антиген, намного чаще заболевают раком желудка, но зато люди с антигеном группы О чаще страдают язвой желудка. Казалось бы, лучше всего иметь антиген группы В, но кто знает, какие зависимости еще не открыты и будут обнаружены завтра.

Анализируя приведенные выше факты, легко видеть, что отбор — оружие обоюдоострое. В постоянной борьбе микробов и макроорганизмов он эффективно используется и теми и другими. Не отдельными особями — особи погибают или не погибают в зависимости от исхода каждой отдельной схватки, — а вида в целом. Чума — страшная болезнь, но в результате ее эпидемий человечество стало более устойчивым к этой болезни.

А сейчас? Медицина, в том числе иммунология, в значительной степени ослабила давление естественного отбора на человека. Те болезни, от которых люди тысячами погибали раньше, теперь успешно лечатся или даже предупреждаются (в частности вакцинациями). Хорошо ли это? Для каждого отдельного человека — хорошо. А в целом для вида? Может быть, прекращение (или снижение) действия отбора делает каждое последующее поколение все более уязвимым для тех же болезней?

Современная генетика дает ответ на этот вопрос. Остановимся на нем подробнее.

Во-первых, еще в 1908 году независимо друг от друга двумя авторами — математиком Г. Харди в Англии и врачом В. Вайнбергом в Германии — установлено, что если в

популяции (сообществе одного вида) не происходит отбора по какому-то признаку и не возникают новые мутации генов, контролирующих этот признак, то сколько бы поколений ни прошло, концентрация вредных генов не увеличивается.

Значит, если нет новых мутаций, то и снятие давления отбора вовсе не ведет к автоматическому увеличению концентрации вредных генов.

Такое увеличение возможно лишь за счет мутационного процесса. Но каковы темпы последнего в применении к человеку? Смена поколений у человека происходит в среднем через 25 лет. Частота мутирования одного гена — $1 \cdot 10^{-6}$. Концентрация известных вредных вариантов одного гена составляет в современной человеческой популяции в среднем 1 на 10^2 . Несложный расчет показывает, что из-за возникновения новых мутаций доля вредных генов увеличивается в два раза через 25 000 лет.

Общепризнано, что естественный отбор в человеческих популяциях действует ныне значительно слабее, чем раньше. Он воздействует практически только на эмбриональной стадии развития — несостоявшаяся беременность, спонтанные роды. Есть все основания считать, что и здесь он «отступит». Отсюда некоторые ученые на Западе делают пессимистический вывод о вырождении человечества в результате как воспроизводства фонда патологических мутаций, так и его пополнения новыми.

По мнению советских ученых В. Д. Тимакова и Н. П. Бочкова, «основные факты, установленные популяционной генетикой человека, не подтверждают столь крайней точки зрения» (Вопросы философии, 1973, № 6).

Конечно, соглашаются Тимаков и Бочков, «улучшение экономики, развитие здравоохранения и расширение возможностей для оказания специализированной помощи в какой-то мере будут сопровождаться накоплением патологических мутаций». Но все дело в том, что высокая частота патологических мутаций сохраняется в основном в гетерозиготах. Поэтому такие последствия улучшения условий жизни людей, как удлинение срока наступления старости и, естественно, большая вероятность того, что наследственные болезни смогут оставить потомство, не могут быть катастрофической причиной изменения наследственной структуры человечества. Ведь такой процесс накопления патологических мутаций сопровождает человечество на протяжении всей его эволюции, а между тем

устойчивость вида *Homo sapiens* постоянно и неуклонно растёт!

Кроме того, с прогрессом науки и общества возрастают реальные предпосылки лечения патологической наследственности (путем применения лекарственных препаратов, диеты, а в перспективе путем устранения дефектов в наследственной структуре — генная инженерия).

Наконец можно надеяться, что у человечества хватит разума и желания устранить со своего пути факторы, ускоряющие накопление новых патологических мутаций, прежде всего такие, как загрязнение природной среды вредными отходами производства, повышение уровня радиации. Мир все больше осознает эту опасность, о ней с тревогой говорят на международных конференциях, симпозиумах, встречах и совещаниях.

В Программе мира, которую разработала и осуществляет КПСС, выражена готовность нашей страны участвовать со всеми заинтересованными государствами в решении проблемы сохранения природной среды.

ЛЕКАРСТВА С АДРЕСОМ

Антитела — удивительные структуры. Они среди множества молекул избирательно соединяются только с теми, в ответ на введение которых появились в организме. Именно за это свойство П. Эрлих назвал их почти 100 лет назад «волшебной пулей». Эти уникальные белки, производимые клетками лимфоидной системы, обладают очень точным адресом возможного реагирования. Не удивительно, что эти «хитрые» соединения постоянно привлекают внимание целой армии исследователей.

Чтобы рассказать, как было раскрыто строение молекулы антитела, нет нужды говорить о событиях пятидесяти- или даже тридцатилетней давности. Все произошло совсем недавно.

Написал я эту фразу и тут же понял, что категоричность, которая почти всегда уязвима, здесь уместна только со специальными оговорками. Главные открытия были сделаны действительно в это время, но уже давно замечено, что в науке ничто не возникает на пустом месте. Перед тем как установить строение антител, необходимо было... сначала их открыть. Затем нужно было определить, к какому классу химических соединений относятся

антитела. В сыворотке крови, где обнаруживаются антитела, много белков. Многочисленными работами двадцатых и тридцатых годов было установлено, что всякие физические и химические воздействия, вызывающие денатурацию сывороточных белков, приводят и к уничтожению активности антител в антисыворотке. Денатурация — это лишение белков их природных свойств. Знакомый каждому человеку пример денатурации белков — превращение на горячей сковородке разбитых яиц в яичницу. Кроме температуры, денатурирующим действием на белки обладают кислоты, щелочи, спирт. Все эти воздействия делают антигены неактивными.

Итак, антитела — это белки. Но сыворотка крови — очень сложная смесь белков. Какие же из них антитела?

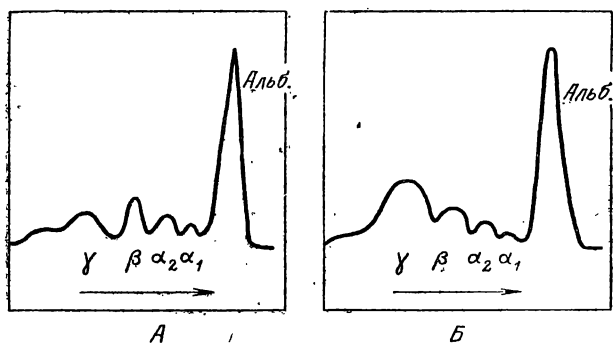
Один из первых методов очистки и концентрации антител был разработан русскими учеными С. К. Дзержевским и С. Н. Предтеченским в 1908 году. Если в сыворотку добавить раствор сернокислого аммония, часть ее белков выпадет в осадок. Белки, которые остаются в растворе, названы альбуминами. При добавлении антигена выясняется, что антител среди альбуминов нет. Значит, антитела в осадке, среди белков, названных глобулинами. Но эти белки тоже неоднородны. Стоит добавить к осадку дистиллированную воду, и часть из них уйдет в раствор. За свое непостоянство эти белки названы псевдоглобулинами (как будто бы глобулинами, ненастоящими глобулинами). Антитела же — настоящие глобулины, эуглобулины (по-гречески «эу» — хорошо, «эуглобулины» — хорошие глобулины). Однако оказалось, что и эти белки неоднородны.

В 1937 году А. Тизелиусом был предложен метод разделения белков в электрическом поле — электрофорез. Белки состоят из различных аминокислот. Одни аминокислоты несут положительный заряд, другие — отрицательный, а третьи — нейтральные. Отличающиеся по аминокислотному составу белки имеют различные суммарные заряды и поэтому с разной скоростью движутся в электрическом поле.

Применили метод Тизелиуса для разделения белков сыворотки крови. Оказалось, что при электрофорезе сыворотки крови первыми с наибольшей скоростью движутся альбумины; за ними — глобулины. Последние образуют три пика и соответственно были названы альфа-, бета- и гамма-глобулинами. После иммунизации количество гам-

ма-глобулинов увеличивается. Именно эта группа сывороточных белков взаимодействует с антигеном. Значит, антитела — это гамма-глобулины. Это известно давно. Также давно известно, что молекулы большинства антител имеют два активных участка, то есть два места возможного присоединения антигена.

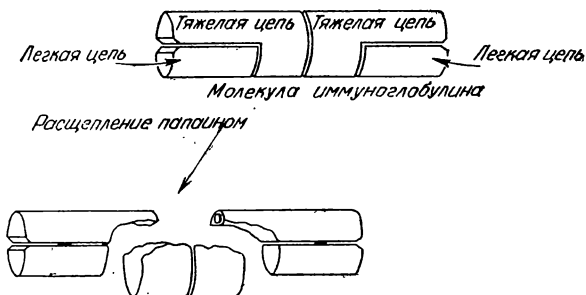
Активные центры антител невелики, оба они занимают не более 5 процентов поверхности молекулы. Каким образом происходит соединение антител с антигеном? Показано, что при этом не образуется химических (ковалентных или водородных) связей. Полагают, что активный центр антитела представляет собой как бы пространственный слепок структуры специфического центра молекулы антигена. При взаимодействии с антителом специфический центр первой молекулы, как рука в перчатку, входит в активный центр второй. Когда молекулы находятся на близком расстоянии друг от друга, между ними начинают действовать ван-дер-ваальсовы силы, которые и обеспечивают прочное соединение*.



Электрофореграмма нормальной сыворотки (А) и сыворотки человека, в организме которого образуется большое количество антител (Б). Пики соответствуют белковым компонентам с разной подвижностью в электрическом поле. Альбумин (Альб.) обладает наибольшей подвижностью и содержится в максимальном количестве. За ним идут глобулины α_1 , α_2 , β и γ . Антитела находятся главным образом в зоне γ -глобулинов

* Ван-дер-ваальсовы силы — это силы взаимодействия, возникающие между электрически нейтральными атомами и молекулами. Названы по имени голландского физика Я. Д. Ван-дер-Ваальса.

Эти представления помогают понять таинственную специфичность антител. Форма активного центра у разных антител различна и подходит только к определенным антигенам. Молекула антитела имеет вес около 150 000 кислородных единиц. Это значит, что она состоит примерно из полутора тысяч аминокислотных остатков. Для изучения строения таких больших молекул очень важно уметь делить их на определенные фрагменты. Впервые такие методы расщепления молекул антител были разработаны в 1959 году. Видный английский ученый, профессор биохимии Оксфордского университета Родней Портер показал, что при воздействии особого фермента папаина антитела распадаются на три примерно одинаковых по величине фрагмента. Два оказались идентичными друг другу, и каждый из них сохранял способность реагировать с антигеном. Эти два фрагмента были у разных антител. Третий фрагмент не соединялся с антигеном и был одинаковым у всех антител. В том же году другой ученый, на этот раз американец, профессор Рокфеллеровского университета Джеральд Эдельман показал, что антитело может быть разделено на несколько полипептидных цепей. Позже было обнаружено, что в каждую молекулу антитела входят две длинные тяжелые цепи (молекулярная масса 50—70 тысяч) и две короткие легкие цепи (молекулярная масса 22 тысячи). Цепи соединены друг с другом особыми дисульфидными мостиками. В 1962 году Портер предложил общую схему строения антитела. Эта схема нашла подтверждение в многочисленных исследованиях и оказалась верной для антител всех животных и человека.



Модель молекулы антитела. Показано расщепление ее папаином

К этому времени биохимики уже научились определять последовательность аминокислот в полипептидных цепях белковых молекул. Однако провести такой анализ молекул антител мешала их разнородность. В сыворотке всегда содержатся антитела к разным антигенам, и поэтому трудно получить достаточное для анализа количество однородных молекул. И все же...

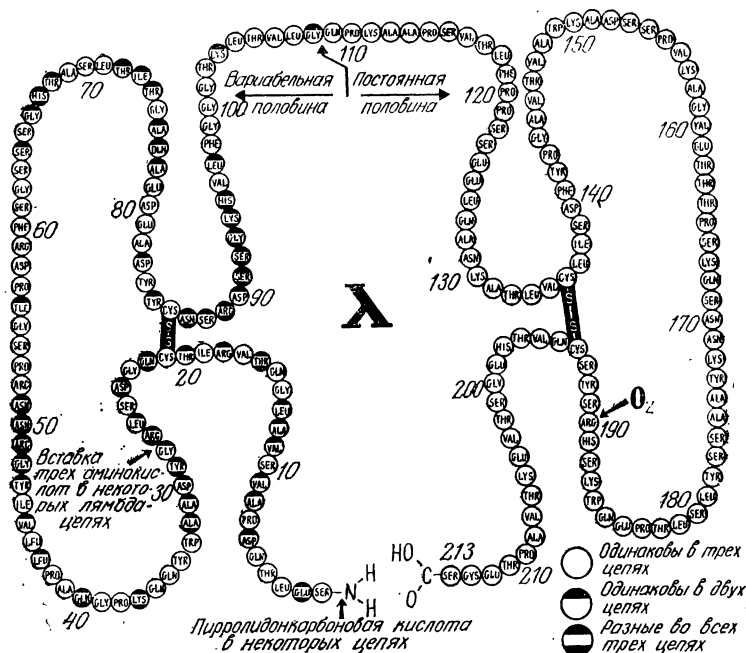
В апреле 1969 года на очередном заседании федерации американских обществ экспериментальной биологии в Атлантик-Сити Джеральд Эдельман сделал сенсационное сообщение о том, что ему удалось раскрыть полное химическое строение антитела.

Где же он взял однородные молекулы? Как говорится, не было бы счастья, да несчастье помогло. Оказывается, что при одном довольно редком заболевании человека, миеломатозе, в организме производится громадное количество совершенно одинаковых молекул гамма-глобулина. В моче таких больных обнаруживаются особые белки. В лаборатории Эдельмана установили, что эти белки не что иное, как цепи молекул антител. Сначала было расшифровано их строение у нескольких больных. А вот в 1969 году, как уже сказано, Эдельман определил последовательность аминокислот и в тяжелой цепи.

Это был нелегкий труд: пришлось определить точное место в структуре молекулы 1320 аминокислотных остатков, состоящих из 19 996 атомов! При этом было обнаружено удивительное явление: если сравнивать легкие цепи трех различных гамма-глобулинов, то оказывается, что одна половина такой цепи (110 аминокислот) у всех антител одинакова, а другая половина (примерно столько же аминокислот) отличается от цепи к цепи. Первая была названа постоянной частью цепи, а вторая — переменной.

Но еще более удивительно, что в тяжелой цепи постоянная часть почти без изменений повторяется трижды ($3/4$ цепи), $1/4$ тяжелой цепи при этом очень похожа на переменную часть легкой цепи. По-видимому, именно переменные части легкой и тяжелой цепей образуют активные центры антитела.

Главную роль в определении специфической структуры центра играют тяжелые цепи. Это было наглядно показано в опытах с гибридными молекулами антител. Разные специфические антитела сначала разделяли на тяжелые и легкие цепи, а затем вновь восстанавливали либо исход-



Аминокислотная последовательность легкой цепи антитела (анализ полипептидных цепей трех сортов молекул)

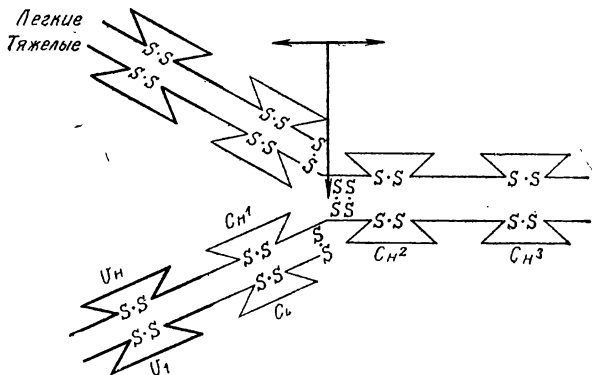


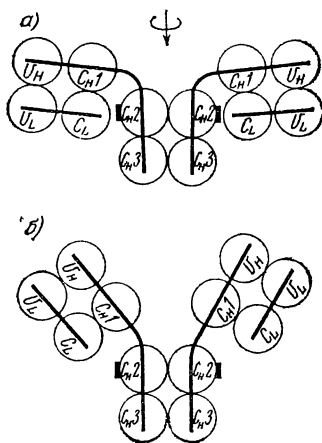
Схема строения иммуноглобулина (Milstein и Pink, 1970). Стрелкой обозначен участок, на который действуют гидролитические ферменты: V_H — переменная часть, C_H^1 , C_H^2 , C_H^3 — постоянные части тяжелой цепи, V_L — переменная и C_L — постоянная части легкой цепи,

ные молекулы, либо гибридные: например, тяжелые цепи из антител к дифтерийному токсину, а легкие из антител — к столбнячному, или наоборот. После этого выяснялось, с каким же антигеном будет взаимодействовать такая молекула. И всегда это был антиген, стимулировавший синтез тех антител, от которых в гибридную молекулу были взяты тяжелые цепи.

Таинственная природа антител значительно прояснилась. Но при этом пришлось на основании полученных данных сделать принципиально новое для молекулярной биологии заключение о том, что синтез одной (тяжелой или легкой) полипептидной цепи антител кодируется двумя разными генами, и, следовательно, пришлось отказаться от фундаментальной формулы «один ген — одна полипептидная цепь». За те открытия, о которых шла речь, Роднею Портеру и Джеральду Эдельману в 1972 году была присуждена Нобелевская премия.

Новые фундаментальные знания о структуре антител получены в конце семидесятых годов. Причем знания пришли с той стороны, откуда, я думаю, мало кто из иммунологов их ждал. Наука вообще обычно развивается вовсе не по тому конкретному пути, который можно предсказать, исходя из существующих в данный момент представлений. История расшифровки первичной структуры иммуноглобулинов хороший тому пример.

В 1980 году Нобелевская премия по химии была присуждена П. Бергу, У. Гилберту и Ф. Сенгеру. Было



Схематическое изображение свободной (а) молекулы антитела и после реакции (б) с антигеном

несколько необычных моментов в этом награждении. Одному из лауреатов — Сенгеру — она была присуждена второй раз, причем за выдающиеся достижения в одной и той же области науки. В 1958 году он получил эту же награду за расшифровку структуры инсулина. Второй раз в одной области Нобелевская премия присуждается в исключительных случаях, только за совсем уж выдающиеся достижения. Второй необычный момент в этом награждении в том, что Сенгер и Гилберт отмечены фактически за разработку новых методов, позволяющих чрезвычайно эффективно расшифровывать последовательность нуклеотидов в ДНК — молекуле наследственного вещества, содержащей информацию об аминокислотной последовательности кодируемых ею белков. (Подробнее о ДНК и ее строении будет рассказано в главе «Почему Иван Иванович похож на Ивана Никифоровича».)

Используя разработанные методы, определили структуру генов, которые кодируют антитела к разным антигенам. Эдельман в 1972 году получил Нобелевскую премию за расшифровку аминокислотной последовательности всего нескольких сортов антител, и вот теперь благодаря работам новых нобелевских лауреатов стала известна структура генов антител.

Оказалось, что гены, контролирующие синтез вариабельного и константного участков цепей антител в эмбриональных клетках, расположены далеко друг от друга. В ходе дифференцировки лимфоидных клеток, синтезирующих антитела, эти сегменты сближаются и возникает единый участок ДНК, контролирующий синтез полипептидных цепей антител. Методы и идеи, заключенные в работах Сенгера, Гилберта и Берга, даже за сравнительно короткий срок оказали огромное влияние на развитие исследований в молекулярной биологии. Академик А. А. Баев пишет, что сегодня еще трудно оценить в полной мере обнаруженные в этой области возможности.

Особо хорошие перспективы открывает сочетание описанных выше методов с одной удачей иммунологии последних лет. Речь идет о появившейся возможности получать большие количества совершенно одинаковых антител почти любого сорта. (Вспомните еще раз, как сложно, используя редкую болезнь, получал для анализа одинаковые антитела Эдельман.) И вот теперь эта задача решена. Причем успех пришел опять-таки с неожиданной для большинства иммунологов стороны.

В лаборатории молекулярной биологии в Кембридже два исследователя, Дж. Келер и Ц. Мильштейн, занимались искусственной гибридизацией клеток разных тканей. Несколько лет назад было показано, что если оболочку клеток, даже клеток совсем разных типов, например человека и комара, обработать специальным способом, то их удастся сшить в одну. Причем эта вновь образованная клетка обычно обладает суммой свойств исходных участков гибридизации. Так вот, Келер и Мильштейн в 1976 году обнаружили, что если сшивать таким образом отдельные клетки селезенки здоровых иммунизированных животных с клетками опухолей, то получают культуры гибридных клеток (их называли гибридомами), которые от опухолевых клеток получили способность к неограниченному росту, а от лимфоидных селезеночных клеток — способность производить антитела. Если теперь из множества получившихся гибридных клеток выделить какую-нибудь одну и ее размножить, то получится сколь угодно большая культура одинаковых клеток, каждая из которых будет производить совершенно стандартные моноспецифические антитела.

Особое достоинство нового метода получения антител повышенной специфичности в его простоте, доступности любому квалифицированному лаборанту. Производство без особых ухищрений можно наладить практически в любом масштабе. Появилась реальная возможность превратить лабораторные опыты в так созвучную нашему времени промышленную технологию.

А раз уже не просто «чистая» наука, а готовый технологический прием, то в мире бизнеса вокруг этого открытия разгорелись отнюдь не научные страсти.

Келер и Мильштейн, получив интересные результаты, опубликовали работу о них в международном научном журнале «Наука» (1975, т. 256, с. 495). При этом авторы не позаботились о патенте на свое изобретение. Этим не преминули воспользоваться фармацевтические фирмы, причем не британские, а более хваткие американские. Они объявили, что образуют специальную компанию по производству и тестированию иммунологических материалов. Основной задачей новой фирмы (штат — почти две сотни квалифицированных иммунологов и биохимиков) были объявлены производство и продажа моноспецифических антител. У предприимчивых дельцов быстро появились

конкуренты. Вполне известные научные центры США начинают продажу разных гибридов...

Совсем не научные журналы и даже газеты заговорили о буме в фармацевтической промышленности. По оценкам многочисленных финансистов, величина прибылей по отношению к вложенному капиталу в новой отрасли медицинского производства будет в пять раз выше, чем в считающейся очень доходной электронной промышленности.

Истинных ученых, а не дельцов от науки совсем не привлекает эта коммерческая шумиха. Но вот что говорит один из организаторов научных исследований в США: «Нужен же нам, наконец, постоянный источник доходов для субсидирования исследований». И сейчас Станфордский университет, в котором широко развернулись работы по созданию производящих разные варианты антител культур клеток, уже продает гибридомы ведущим фармацевтическим организациям. Англичане (не авторы открытий, а тоже некоторые «деловые люди») беспокоятся, чтобы доходы от открытия их соотечественников не уплыли за океан, как это произошло в свое время с производством пенициллина.

П. Катинин так комментирует на страницах журнала «Химия и жизнь» развитие этих околонаучных страстей: «Волнуются все. Похоже, что спокойны только Дж. Келер и Ц. Мильштейн. Возможно потому, что есть еще одна бесспорная точка зрения: наука должна приносить в первую очередь пользу, а не прибыль».

Что тут добавить? Пожалуй, только то, что весь этот ажиотаж еще раз подчеркивает, каким перспективным представляется использование моноспецифических антител и для решения исследовательских задач в самых разных областях биологической науки, и для лечения некоторых недугов. В 1979 и 1980 годах в авторитетных зарубежных журналах появились сообщения об успешном экспериментальном применении гибридом для получения особых антител, заметно тормозящих развитие лейкемии и метастазов злокачественных опухолей у животных.

В развитии фармакологической технологии несколько лет назад намечался еще один бум.

Речь идет об использовании небольших искусственных жировых шариков (низкомолекулярные жиры называют липидами) — липосом. Сделать липосомы можно, к примеру, так. Берется вода (или физиологический раствор,

или водный раствор любого лекарства), в нее добавляют липиды. После обработки этой водно-липидной смеси ультразвуком образуются замкнутые маленькие (меньше эритроцита) бислойные пузырьки, которые и получили название липосом. Вещества, растворенные в воде, попадают внутрь липосом. Если теперь липосомы отфильтровать от раствора, в котором их делали, то получим пузырьки с начинкой.

Научились делать липосомы в начале семидесятых годов. Тогда же сразу несколько авторов высказали мысль о том, что в мембрану липосом можно встроить противоопухолевые антитела и тем самым обеспечить специфичность, избирательность их действия.

Мысль, бесспорно, заманчивая, если бы не одно «но». Кровеносная система замкнута, и липосомы при внутривенном введении ходят по кровеносному руслу и почти не соприкасаются с опухолевыми клетками. В конце концов они задерживаются макрофагами печени и там разрушаются. Думается, что именно для действия на злокачественные поражения печени (и первичные опухоли и метастазы) такой способ применения липосом перспективен в первую очередь. А вот действие химиопрепаратов, введенных с липосомами, на опухоли и метастазы других мест поражения почти не наблюдалось. Ученые многих исследовательских групп вводили в липосомы более 50 различных терапевтических средств в надежде доставить их в заданные участки тела. В некоторых случаях липосомы как будто достигали цели, но, по-видимому, не отдавали своего содержимого надлежащим образом.

Ведь они должны не только защитить лекарство в крови от разрушающего действия соответствующих ферментов, доставить его в нужное место, но и обеспечить возможность необходимой реакции. Гарольд Шмек из Канады так пишет о возможности разрушения липидных пузырьков с лекарством в определенном участке тела:

«Новый метод, который объединяет использование липосом с гипертермией (применение температуры, превышающей температуру человеческого тела.— *Е. Г.*), может быть, даст возможность решить важную проблему доставки. В экспериментах на животных область опухоли нагревалась с помощью микроволнового облучения до 41,7° С. Этой температуры недостаточно для того, чтобы убить клетки, но вполне хватает, чтобы перевести жировые молекулы липосом из кристаллического в жидкое состояние».

«Микроскопические капсулы, нагруженные антираковым препаратом, вводились в кровеносную систему лабораторного животного в той точке, откуда естественный ток крови,— пишет далее Шмек,— переносил их непосредственно в нагреваемую область. В результате нагревания и воздействия плазмы крови на липосомы при высокой температуре капсулы распадались и высвобождали лекарства в непосредственной близости от опухоли.

В самых последних исследованиях было обнаружено, что лекарство при этом проникает в раковые клетки и достигает внутриклеточные цели точно так же, как и при обычной терапии рака. Полученные данные позволяют считать, что высокотоксичные лекарства с помощью липосом можно провести через систему кровообращения, не причиняя значительного вреда организму, и использовать их поражающий эффект в желаемом месте». Значит, суть предлагаемой модификации состоит в региональном повышении концентрации вводимого препарата.

Нам (В. Г. Будкеру, В. И. Каледину, Н. А. Матиепко, В. П. Николину и мне) представляется, что в использовании липосом для терапии есть еще две возможности.

Первая — это с их помощью впрыскивать внутрь клетки те соединения, которые неспособны проходить через цитоплазматическую мембрану. У липосомы жидкая липидная оболочка, и у клетки тоже. Если эти оболочки достаточно сблизятся, то они сливаются, как две капли ртути. Мембраны объединяются, и начинка липосомы попадает внутрь клетки.

Вторая — это с помощью тех же липосом заставлять молекулы путешествовать по организму так, как это делают корпускулы — клетки, обломки клеток, частицы туши и т. п. Наша замкнутая кровеносная система имеет одну открытую дверь: лимфатические сосуды. Они начинаются в межклеточных пространствах, и если мы введем липосомы прямо в ткани (внутрикожно, внутримышечно, в ткань органов), то они попадут в дренирующие эту ткань лимфатические сосуды, проделают ту же дорогу, что и, например, опухолевые клетки при лимфогенном метастазировании. Метастазы в этом случае возникают в лимфоузлах, то есть там же, где застревают липосомы с нашей начинкой. То же самое лекарственное вещество не в липосомах проскакивает в кровь и метастазы не убивает.

В некоторых опытах мы трансплантировали мышиную

опухоль подопытным животным в подушечку задней лапы. Когда опухоль начала расти, в лимфососуды выше опухоли вводили особые препараты платины в липосомах (это была первая группа). Мышам второй группы вводили препарат без липосом, третьей — липосомы без платины, а четвертой — физиологический раствор. Эффект был только в случае введения платины в липосомах (первая группа), другие группы не различались по частоте метастазов.

Этот же прием (липосомы и внутритканевое введение) можно попробовать использовать не только для борьбы с лимфогенными метастазами, но и для местной иммунодепрессии при пересадках, например кожи. Если обколоть такими липосомами место пересадки, то они попадут в те же области лимфоидных органов (в первую очередь лимфоузлов), куда придут клетки или обломки клеток трансплантата и лимфоциты-разведчики. На этих участках лимфоидных органов липосомы с ядовитой начинкой будут убивать как раз те клетки, которым положено реагировать на вторжение чужеродной ткани.

Наконец о внутривенном введении липосом. Мне кажется, и для него есть сфера применения. Опухоли в некоторых случаях метастазируют через кровь — гематогенно. В крови (в сосудах и капиллярах) они доступны для контакта с введенными внутривенно липосомами. А если на последние мы посадим даже не противоопухолевые, а заранее приготовленные противоорганные антитела (ведь нормальных клеток ткани органов с их специфическими антигенами в крови нет — сосуды выстланы особыми эндотелиальными клетками), то адрес для липосом в случае гематогенных метастазов будет указан точно.

Итак, если вводить липосомы в ткань органов, то попасть в кровь они могут только через лимфатическую систему. Выход из крови целым липосомам закрыт. Но это в норме. А если случилось несчастье и произошло кровоизлияние в ткань, например при инфаркте? Известна уже остроумная работа доктора В. П. Торчилина и академика Е. И. Чазова. Как раз при инфарктах внутривенно вводились липосомы со встроенными в их мембрану антителами против фибрина — вещества, образующегося в месте инфаркта. Если липосомы начинали рентгеноконтрастным веществом, то можно было хорошо рассмотреть очаг поражения, его размеры и границы. Поместив в липосомы лекарства, применяемые для ликвидации нару-

шения ткани, удастся целенаправленно доставить их в очаг поражения.

История применения липосом в медицине еще только начинается. Включение в их мембрану антител и использование законов анатомии обещает сделать эти «ракеты» управляемыми.

Эта глава названа «Лекарства с адресом». Проблема адресности сейчас представляется, пожалуй, одной из наиболее актуальных в современной биологии. Ее легко видеть в любой области этой науки. К примеру, в сельском хозяйстве: как добиться того, чтобы удобрения попадали полезным растениям и не подкармливали сорняки? Или проблема борьбы с насекомыми, ведь не все же из них наши враги. То же в медицине: как уничтожать при инфекционных заболеваниях вредную микрофлору кишечника и не трогать ту, которая необходима нашему организму? О необыкновенно остро стоящей проблеме адресности в онкологии речь уже шла.

Пока еще во многом чисто теоретической, но уже обрастающей реальными подходами представляется задача направленного, адресного, мутационного воздействия на генетический аппарат. Первый шаг был здесь сделан, когда удалось обнаружить повышение частоты мутаций в результате облучения организма. Второй — когда членкорреспондент АН СССР И. А. Раппопорт показал, что мутации можно вызвать химическими веществами. Это было почти полвека назад. Сейчас известны многие, многие химические мутагены, некоторые из них столь активны, что получили название супермутагенов. Но все эти воздействия мутагенны для любых генов. Нужно обрабатывать тысячи организмов (растений, животных, бактерий — в зависимости от задачи селекции) для того, чтобы лишь у некоторых из них получить желательные изменения нужных генов. А уже потом отбор, размножение их, создание сортов, пород, штаммов... А представляете, как было бы здорово вызывать мутации только тех (и именно тех!) генов, которые интересуют исследователя в данном случае. Эта проблема направленного мутагенеза — тоже проблема адресности, к решению которой сейчас нащупываются подходы. Не место в этой книге говорить об этом подробно. Для такого разговора потребовалось бы весьма фундаментальное знакомство с основами биохимии, молекулярной биологии, а может быть, и других наук. Но задача эта уже ставится на повестку

дня. В Институте цитологии и генетики СО АН СССР, где я работаю, ведутся такие исследования в лаборатории профессора Р. И. Салганика.

Актуальность проблемы адресности все время будет возрастать с развитием различных видов биотехнологий. Та же генная инженерия, нашумевшая в последние годы! Здорово, конечно, комбинировать гены разных организмов, получать сочетания, которых вообще нет в природе, но все-таки не будем забывать: и в этом случае комбинируется то, что уже есть в природе. А как бы делать гены по заказу?

Я уже говорил, как актуальна проблема адресности в медицине. И пути решения ее, похоже, здесь пока наиболее реальные. Антитела, способные соединяться с избранными структурами среди многих миллионов соединений, — чем не адрес? Гормоны, соединяющиеся только со своими рецепторами, — опять-таки адрес. Ферменты — тоже. Вообще в живой природе почти все взаимодействия очень специфичны, научиться бы только их направленно использовать. А если еще эти адреса привязать к нужным молекулам, к липосомам, начиненным тем, что в данном случае необходимо, и к пучным клеткам — вот это и будет «адресная» медицина. И дальше: почему использовать только то, что уже умеет делать природа? Не попробовать ли подготовить ключи к существующим в природе замочным скважинам? Вот, к примеру, мы детально знаем структуру многих гормонов. Есть болезни, при которых хорошо бы удалять, связывать избыток того или иного гормона. Зная структуру, можно попробовать искусственно в пробирке сделать такую молекулу, которая будет специфично связываться с данным гормоном. Сделать что-то вроде искусственного антитела — опять-таки адресное лекарство.

Определенная направленность, избирательность воздействия всегда была непременным условием применяющихся лекарств: «от головы», «от живота» — чем не адресность? Вопрос только в степени. Но это-то и есть вопрос вопросов, причем чем дальше, чем важнее, потому что лекарства-то все мощнее, активнее. Не зря же в последние годы все чаще и чаще слышишь или читаешь предупреждения медиков: «Не занимайтесь самолечением! Почувствовали себя неважно — обращайтесь к врачу». Лекарства тем лучше, чем точнее их адрес. Ведь чем точнее, тем меньше этих самых никому не нужных

побочных эффектов. И во времена Чехова писать письма «на деревню дедушке» было бессмысленно, а теперь даже простого словесного названия пункта назначения мало — нужен почтовый индекс. Все точнее и точнее адрес. Вот и медицина идет по тому же пути.

ОРГАНИЗМ И ДРУГИЕ

Герой пьесы Оскара Уайльда «Идеальный муж» говорит: «Другие — это вообще кошмарная публика. Единственное хорошее общество — это ты сам». Такая философия наверняка не годится для общения людей друг с другом, но в ней хорошо выражен характер работы иммунной системы организма.

В 1908 году при вручении Мечникову и Эрлиху Нобелевской премии казалось, что взаимоотношения между клеточной и гуморальной теориями иммунитета выяснены, то есть признано их равноправие. И все-таки сложилось впечатление, что в приобретенном специфическом иммунитете основным механизмом является продуцирование антител. Фагоциты есть всегда, их количество после иммунизации существенно не меняется, а вот уровень специфических антител повышается в сотни раз. Значит, ключевые позиции в иммунитете занимают именно специфические антитела. Они и были в центре внимания исследователей почти четверть века. До тех пор, пока не началось изучение причин отторжения чужеродных тканей. После этого акценты значительно сместились.

Можно проделать такой опыт. У двух мышей (для наглядности белой и серой) под наркозом вырезать два небольших лоскутка кожи (полсантиметра на полсантиметра), а затем лейкопластырем приклеить их к образовавшимся ранкам, но так, чтобы у каждой мыши был приклеен и белый и серый кусочки. Через семь дней лейкопластырь можно убрать, потому что все четыре лоскута кожи прирастут к ранкам мышей. Однако дней через десять окажется, что окончательно приросли только собственные кусочки кожи: у белой мыши белый кусочек, а у серой — серый. Чужие кусочки к этому времени засохнут и потом и вовсе отвалятся, ранка же под ними зарастет собственной кожей. Можно взять в опыт не две, а три или четыре мыши, результат от этого не из-

менится: прирастут только свои лоскуты. Такие же эксперименты неоднократно проделывались и на людях — добровольцах; у них кусочки кожи не просто приклеивались лейкопластырем, а пришивались, но результаты были теми же: приживается только своя ткань, чужая после кратковременного приживания отторгается.

Но, может быть, организм можно приучить к чужой ткани? Пересадить раз, пересадить два, три, четыре раза ткань от одного и того же животного, — глядишь в конце концов прирастет? Попробовали. Нет, не приросла, а наоборот, при вторичной пересадке кожа того же донора отторгается не на 10—15-й день, а уже к 5-му дню после пересадки. Строго говоря, это даже отторжением нельзя

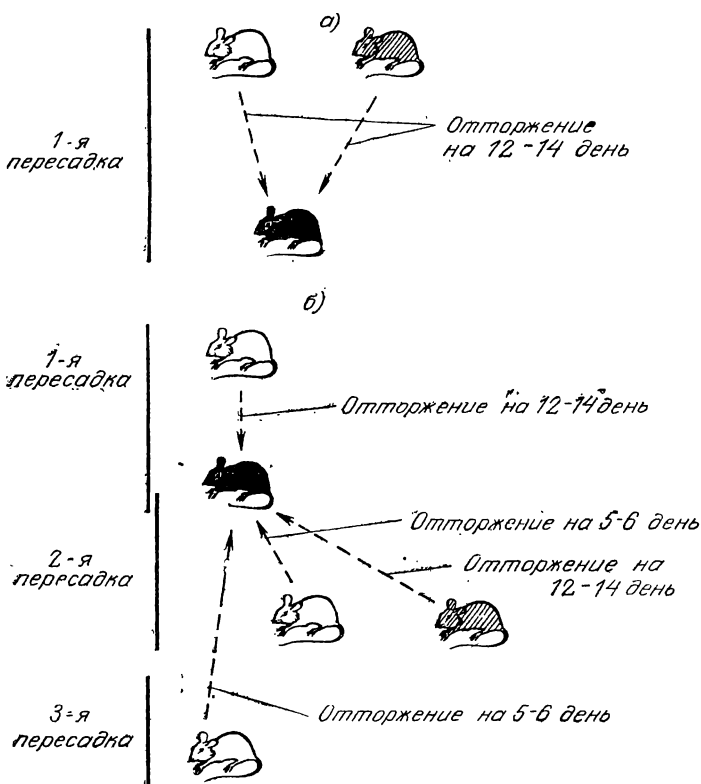


Схема отторжения чужеродной ткани одного и того же донора

назвать. При первой пересадке кусочек сначала приживается, в него прорастают сосуды, он получает питание. На 5-й день пересаженный первый раз кусочек жив. Если его пересадить назад к животному, от которого его взяли, он приживется и будет служить хозяину до самой смерти. А кусочек, пересаженный во второй раз, мертв уже на 3-й день. Сосуды в него не прорастают вовсе, и организм его просто не приемлет. Вот к чему приводит знакомство!

Отсюда вывод: организм «запомнил» чужую ткань при первой встрече и ко второй встрече специально подготовился, что позволило ему быстрее справиться с вторжением во второй раз.

Многие исследователи неоднократно пытались так обработать клетки трансплантатов, чтобы снять с них чужеродные антигены, сделать пересаживаемую ткань приемлемой для реципиента, а вернее для его иммунной системы. Но «особой метой» мембрану клеток украшают продукты их генов — антигены. Набор генов (подробно об этом будет рассказано дальше), кодирующих антигены в клетках донора и реципиента, разный, поэтому и получается несовместимость. Это стало совершенно ясно иммунологам уже в шестидесятые годы, но в научной литературе время от времени появляются некоторые необъяснимые сообщения... Такая вот история произошла всего лишь лет 10 назад в одном из самых крупных медицинских центров США.

В Станфордском университете работал в 1970 году молодой доктор Вильям Саммерлин. И вот он, как говорится, на весь научный мир объявил, что научился так обрабатывать чужеродные трансплантаты, что они теперь не отторгаются ни у кого из реципиентов. Одним махом решены все проблемы пересадки органов. Сенсация, да еще какая! Но в науке (за исключением чисто теоретических изысканий) уж давно негласно договорились считать любое открытие действительно открытием в том случае, если эксперименты удастся повторить другим авторам. Сразу несколько специалистов, в том числе и англичанин, лауреат Нобелевской премии, получивший ее как раз за работы по трансплантации, сэр Питер Медавар (я еще расскажу о его работах), попытались повторить опыты Саммерлина, но у них ничего не вышло. Но, может быть, Саммерлин по понятным соображениям не сообщил о каких-то самых важных деталях найденного им способа обработки трансплантатов? Мало ли... И вот крупный

иммунолог, директор самого большого в Штатах медицинского центра пригласил Саммерлина к себе на работу. И здесь молодой доктор успешно пересаживал обработанную только ему известным способом кожу черных мышей белым. Но вдруг 30 марта 1974 года работник мышиного питомника заметил, как доктор Саммерлин красит черным фломастером квадратики, вроде бы трансплантаты, на спине белых реципиентов. Сенсация лопнула, эта история стала известна под названием «медицинский Уотергейт».

Опыты с пересадкой кожи наиболее наглядны при демонстрации реакции организма на чужеродную ткань. А если вместо кожи брать любую другую чужеродную ткань, изменится что-нибудь? Нет, организм хозяина и в этом случае будет отвечать соответственно. Первая пересадка — чужеродная ткань отторгается в среднем к концу второй недели, вторичная пересадка — отторжение начнется сразу и будет идти быстрее.

Факты были прямым указанием на иммунологическую природу отторжения. Как после вакцинации возрастает иммунологическая реактивность организма, так и после первой пересадки наблюдается ускорение отторжения трансплантата того же донора.

Различия в судьбе первого и второго трансплантата кожи описал еще в 1923—1924 годах молодой бостонский хирург Эмиль Холмен, а в 1935-м — советский ученый И. М. Ищенко. Возможность иммунологического реагирования не только на возбудителей болезней, но и на нормальные чужеродные клетки и отдельные белки была показана в 1898 году учениками Мечникова — бельгийцем Жюлем Борде и русским Николаем Чистовичем. Но только в 1944 году в своей статье «Поведение и судьба кожных трансплантатов у кролика» Медавар пришел к совершенно определенному выводу, что «механизм, посредством которого элиминируется чужеродная кожа, принадлежит к общей категории активно приобретенных иммунных реакций».

Однако представление о том, что иммунитет — основная причина несовместимости тканей, стало общепринятым далеко не сразу. Большое значение в формировании таких взглядов имело обнаружение сразу несколькими авторами специфических антител против чужеродных клеток, появляющихся в сыворотке крови реципиента после пересадки. Антитела — это уже прямое доказательство иммунной реакции. Если антитела помогают убивать

микробов, то почему бы им не способствовать уничтожению других чужеродных клеток?

В изучении причин отторжения наметился явный успех. Но за успехом последовало немедленное разочарование. Вскоре выяснилось, что антитела... не имеют прямого отношения к отторжению трансплантата.

У животного, которое отторгло чужую кожу (и следовательно, стало иммунным к ней), взяли сыворотку крови, содержащую антитела, и ввели ее в кровь мыши, еще не участвовавшей в опытах. Таким способом всегда удается переносить опосредованный антителами иммунитет к микробам. Будет ли передан так иммунитет к чужой коже? Испытуемой мыши пересадили трансплантат от того же донора. Если причина ускорения отторжения вторичного кусочка кожи — антитела, то у этой мыши, получившей готовую иммунную сыворотку, трансплантат должен отторгаться по вторичному типу за 5—6 дней.

Это теоретически, а что получилось на самом деле? На самом деле во всех экспериментах трансплантат отторгался в обычные для первой пересадки сроки: в конце второй недели. Вывод: антитела, появляющиеся после пересадки, не участвуют или по крайней мере не играют решающей роли в отторжении чужеродной ткани. А раз так, значит, и иммунитет здесь ни при чем.

Эксперименты, которые я здесь описал, провел в 1948 году все тот же Питер Медавар. В 1944 году он доказывает, что механизм отторжения принадлежит к общей категории активно приобретенных иммунных реакций, а в 1948 году убеждается, что антитела не играют в изучаемом процессе никакой заметной роли. Противоречие? Ошибка? Опровержение самого себя?

Гёте когда-то сказал:

У кого та мысль, разумная иль глупая, найдется,
Которой бы никто не ведал до него?

В науке это так же верно, как и в других областях человеческой деятельности. Р. В. Петров пишет в своей книге «Сфинксы XX века»: «Слова «открытие» и «первооткрыватель» можно воспринимать только условно. Всякое открытие происходит на основе уже достигнутого. Левенгук не открыл бы мир микробов, если бы не было микроскопа. Пастер не создал бы принципа вакцинации, если бы не была сформулирована микробиологическая концепция заразных болезней. И так далее. Всегда что-то

было раньше. Кто-то подготовил почву для открытия. Всегда были предшественники».

Выяснение роли клеток в реакциях иммунитета не было исключением.

В 1890 году Роберт Кох изучал взаимоотношения туберкулезной палочки и макроорганизма. Вводя под кожу больным и здоровым животным туберкулин (продукт туберкулезной палочки), Кох обнаружил, что «даже значительные количества туберкулина не вызывают сколько-нибудь заметных симптомов у нормальных морских свинок, тогда как у туберкулезных свинок возникает очень характерная реакция на сравнительно малые дозы туберкулина». Через 6—12 часов после введения туберкулина или живых возбудителей туберкулеза в места подкожной инъекции у предварительно иммунизированных особей возникает припухлость, уплотнение, через 24—48 часов реакция достигает своего максимума. Если до введения туберкулина под кожу организм не имел контактов с ним или с туберкулиновой палочкой, никакой реакции нет. На этом основана всем знакомая диагностическая проба Пирке.

«Ну и что? — может спросить читатель. — Иммунная реакция развивается на введение возбудителей самых разных болезней. Почему же туберкулезные палочки должны быть исключением?»

Исключение здесь в том, что в развитии кожной реакции на туберкулин не принимают активного участия антигены. Так же, как и в отторжении трансплантата. Сходство этим не ограничивается. Было замечено, что в месте введения туберкулина через 12—48 часов у предварительно иммунизированных животных образуется плотная инфильтрация из лимфоцитов и моноцитов. Большое количество этих же клеток находили в очаге отторжения. И наконец, главное. Так же как способность ускоренно отторгать чужеродный трансплантат, повышенную чувствительность к туберкулину не удается перенести с сывороткой крови.

Но в 1945 году (за три года до опытов Медавара) М. Чейз установил, что здоровые животные приобретают способность давать типичную реакцию на туберкулин, если им ввести от иммунизированных свинок лимфоидные клетки. Сопоставив все эти результаты, легко прийти к выводу, что и трансплантационный иммунитет опосредуется не антителами, а клетками.

Это легко мне так писать сейчас, зная, что лимфоидные клетки действительно отторгают чужие ткани. Я и данные выбрал таким образом, чтобы было ясно, что уже в 1948 году можно было прийти к совершенно определенным заключениям. Но ведь на самом деле всегда есть море результатов, описанных в литературе, для выбора и сопоставления их необходимы четкая концепция, догадка, гипотеза.

Только в 1955 году, через 10 лет после работы Чейза, в английском «Журнале экспериментальной медицины» появилась статья Н. Митчисона, в которой было убедительно доказано, что и повышенную реакцию на чужеродный трансплантат удастся перенести с помощью иммунных лимфоидных клеток.

В опытах переноса клеток был установлен не только сам факт участия лимфоцитов в реакции отторжения, но и выяснено, какие клетки и в какой степени опосредуют эти реакции.

В настоящее время ученые располагают многочисленными данными, подтверждающими роль клеток в механизме формирования иммунитета. Помимо способности фагоцитов захватывать болезнетворных микробов и переваривать их, было установлено, что именно клетки производят антитела и именно клетки составляют основу специфического трансплантационного иммунитета.

В организме наблюдается строгое распределение труда — для специальных функций существуют специальные органы: сердце, почки, желудок, легкие и т. д. А есть ли орган иммунитета?

Р. В. Петров сравнивает организм с государством, силы иммунитета — с армией, стоящей на страже его независимости и рассредоточенной по всей территории. Солдаты иммунитета — лимфоидные клетки, армия — лимфоидная ткань. Ее островки-подразделения разбросаны по всему организму. В каждом участке тела свой гарнизон — лимфатический узел, расположенный обычно в месте слияния лимфатических сосудов. Последние, так же как и кровеносные сосуды, пронизывают все тело, обеспечивая всасывание из тканей воды вместе с продуктами обмена, обломками клеток, микробами и вирусами, если таковые попали в ткани.

Каждый лимфоузел контролирует определенный участок лимфатической системы.

Если чужеродный антиген не введен специально прямо

в кровь, то первое место, где начинается иммунная реакция, будет ближайший лимфатический узел. А если прямо в кровь? В этом случае немедленная тревога будет объявлена в крупнейшем лимфоидном органе — селезенке. Кстати, она обязательно будет вовлечена в иммунный процесс и в первом случае, если окажется, что антигенная диверсия достаточно серьезна и не может быть легко подавлена местными силами.

Итак, эти органы — селезенка и лимфоузлы — призваны обезвредить врага при вероломном нападении с нарушением границ (имеются в виду нарушения кожного покрова: раны, ссадины, царапины и т. д.).

Но диверсанты не всегда устраивают перестрелки на границе, прыгают с парашютами или пробираются в водолазном костюме. Автор прочитал и просмотрел изрядное количество детективов и поэтому твердо знает, что часто они, шпионы и диверсанты, едут в купе международного поезда, удобно устраиваются в салоне лайнера, поднимающегося в одной столице и садящегося в другой, или пробираются в собственной машине с документами туриста.

Другими словами, особая бдительность пужна там, где есть постоянный легальный обмен людьми между государствами.

Есть в организме такой канал, по которому идет регулярное поступление чужеродных молекул, — это пищеварительный тракт. Правда, антигены, которые имеются в составе пищи, перед всасыванием разрушаются до универсальных для всех организмов блоков, уже не несущих отпечатка чужеродной генетической информации. Например, белки разрушаются до аминокислот, однако природа, по-видимому, рассудила, что там, где проходит много неантигенных молекул, могут проникнуть и антигенные, тем более что в пищеварительном тракте проживает весьма значительное количество бактерий. Поэтому лимфоидная ткань, помимо лимфатических узлов и селезенки, образует многочисленные скопления в кишечнике (это так называемые Пейеровы бляшки и аппендикс) и во рту — миндалины. Отдельные лимфоидные клетки встречаются во всех тканях. Они выясняют, не пробрался ли враг, и проверяют антигенную лояльность собственных граждан: не изменился ли кто-нибудь в результате мутации так, что стал не похож по антигенному составу на своих собратьев.

Центральная фигура армии иммунитета — малый лимфоцит. Почему малый? Да потому, что это действительно небольшая клетка, чуть побольше эритроцита и в 10 раз меньше обычной клетки печени, и еще потому, что есть и большой лимфоцит, как есть в этой армии и макрофаги, и плазматические клетки, и... Но лучше обо всем по порядку.

При пересадке чужеродного кусочка кожи или целого органа уже через несколько часов ближайший к месту трансплантации лимфоузел начинает увеличиваться в размерах. Масса его иногда возрастает в 10 раз и более, несколько позже в полтора-два раза увеличивается объем селезенки. Лимфоидные клетки этих органов после антигенной стимуляции начинают интенсивно делиться, в результате чего резко возрастает количество лимфоцитов, плазматических клеток и их предшественников, а также различных макрофагов. Характеризуя эти три типа клеток, я буду цитировать и пересказывать Бернета, автора наиболее популярной современной клеточной теории иммунитета.

1. Малые лимфоциты — вездесущие клетки в организме. Они составляют 30—40 процентов всех лейкоцитов крови, являются наиболее типичной клеткой тимуса, лимфатических узлов, селезенки. Громадное число таких лимфоцитов можно обнаружить в слизистой зева и кишечника, заметные их количества странствуют почти по всем тканям организма. Малый лимфоцит имеет круглое нормального размера ядро и тонкий ободок цитоплазмы. Есть основания полагать, что малый лимфоцит может трансформироваться во все другие типы лимфоидных клеток.

2. Плазматическая клетка — главный, а возможно, и единственный производитель антител и гамма-глобулинов. Ее цитоплазма занимает значительную часть клетки и заполнена структурами, характерными для клеток с интенсивным белковым синтезом. В цитоплазме можно обнаружить пузырьки с кристаллами гамма-глобулинов. Специализирующаяся на синтезе глобулина активная плазматическая клетка разительно отличается от почти лишенной цитоплазмы лимфоцита. В селезенке и лимфоузлах много переходных между лимфоцитом и плазматической клеткой форм: плазмобластов и лимфобластов.

3. Макрофаги — это большие фагоциты. Часть из них

путешествует по кровеносной и лимфатической системам организма и его тканям, другие сидят на месте в селезенке, лимфоузлах и печени. По своему внешнему виду макрофаги могут сильно отличаться друг от друга, но у них есть общее — способность к фагоцитированию разнообразного материала, от бактерий до молекул красителей (туши, например). Бернет называет эти клетки мусорщиками организма. Они играют главную роль в открытом Мечниковым явлении фагоцитоза.

На 4—6-й день после введения чужеродного антигена количество плазматических клеток в увеличенных лимфоузлах и селезенке составляет 1—2 процента. Основной прирост веса органов происходит за счет увеличения числа малых лимфоцитов. Эти же клетки в большом количестве обнаруживаются в месте трансплантации чужеродной ткани, что и привело к предположению, что лимфоциты играют особую роль в реакции отторжения.

Если мыши линии А пересадить кусочек кожи от мыши линии В, то он отторгнется к концу второй недели после пересадки. Вы уже знаете, что организм мыши-реципиента станет теперь иммунным и будет впредь отторгать кожу линии В на 4—5-й день после трансплантации. Это состояние иммунитета можно перенести на другую мышь линии А, которую никак не иммунизировали антигенами линии В. Для этого нужно взять лимфоциты селезенки и лимфоузлов иммунной мыши и ввести их в организм неиммунного животного той же линии. Клетки перенесут состояние иммунитета. Чтобы убедиться в этом, достаточно второй мыши трансплантировать кусочек кожи от мыши линии В. Несмотря на то что это будет первая пересадка, отторжение произойдет по вторичному типу, то есть через 4—5 дней. Следовательно, именно лимфоидные клетки обладают иммунологической памятью о предыдущих антигенных вторжениях; однако этот эксперимент еще не доказывает того, что перенесенные клетки принимают непосредственное участие в отторжении. Может быть, они продуцируют антитела, которые разрушают трансплантат? Чтобы исключить эту возможность, клетки иммунных мышей переносили в организм подопытных животных в специальных диффузионных камерах, не проницаемых для клеток, но проницаемых для молекул. Ускорения отторжения не наблюдали. Вывод: лимфоидные клетки непосредственно ответственны за реакцию отторжения.

Итак, армия иммунитета — лимфоидные клетки. Главные подразделения — лимфоузлы и селезенка. Пришла пора познакомиться и со штабом армии.

ЗАЧЕМ ЧЕЛОВЕКУ ТИМУС?

Действительно, зачем? До шестидесятого года этого никто толком не знал. А сейчас уже говорят иногда о новой науке — тимологии. История изучения этого органа напоминает расследование в духе Шерлока Холмса.

Человеку свойственно врожденное стремление к анализу — синтезу, к поиску зависимостей между явлениями, к установлению причинно-следственных связей. Детективы — прекрасный материал для удовлетворения этого чисто человеческого инстинкта.

Чтение детектива — микромодель захватывающего процесса научного познания. Здесь точно так же что-то, иногда очень мало, понятно, а многое, очень многое, просто непонятно; здесь также обязательно участвуют неизвестные герои; то, что на первый взгляд кажется простым, становится очень сложным, главное превращается во второстепенное, а малозаметные персонажи выступают на первый план. И каждый кусочек добываемого знания ставит новые вопросы. Автор этого увлекательного детектива — не Агата Кристи и даже не Жорж Сименон, а Ее Величество Умнейшая и Логичнейшая Эволюция.

У позвоночных (а значит, и у человека) есть один довольно крупный орган — тимус. Как и полагается в детективах, у него есть еще два имени: вилочковая железа и зубная железа.

Хорошо известно, где тимус расположен: в грудной клетке между грудиной и трахеей, над сердцем, там, где природа спрятала важные органы. Железой его стали называть потому, что развивается он точно так же, как обычно развиваются другие железы: уже на первом месяце существования человеческого зародыша образуются четыре выроста глоточной кишки, которые, объединяясь попарно, образуют типичную железу, соединенную выводными протоками с будущим пищеводом. Правда, вскоре протоки исчезают и сами клетки тимуса изменяются; они уже не составляют сплошного пласта, как в обычных железах, а приобретают вид рыхлой сети, в щелях которой вдобавок ко всему появляются клетки совсем другого

типа — лимфоциты, обычно изобилующие в крови, костном мозге, селезенке, лимфатических узлах. Тимус выглядит буквально нафаршированным ими, а клетки, родоначальницы железы, оттесняются в ее центр (эту часть называют мозговым веществом, а периферию, где господствуют лимфоциты, — корковым). Формирование тимуса заканчивается к четвертому месяцу утробной жизни.

Масса вилочковой железы у новорожденного ребенка 10—15 граммов, почти полпроцента массы всего тела. Заметим для сравнения, что селезенка новорожденного весит около 11 граммов, а щитовидная железа — 4,6 грамма. Как видите, тимус у ребенка весьма заметный орган.

После рождения ребенка тимус продолжает расти, но медленнее, чем другие части тела. В 9—12 лет масса вилочковой железы достигает максимума — 30—40 граммов, после чего рост прекращается, и в 25—27 лет тимус начинает медленно атрофироваться. У пожилых людей на его месте развивается жировая ткань, в толще которой остаются едва заметные островки мозгового вещества.

Кстати, взвесить тимус на разных этапах развития организма было непросто: он, как и подобает в детективах, прекрасно маскировался под третьестепенное действующее лицо. При вскрытии умерших от разных причин детей или молодых людей вилочковая железа оказывалась маленькой и сморщенной. Это и сочли ее нормальным состоянием. Только в редких случаях хирурги обнаруживали большой тимус и решали, что именно в этом и состояла причина смерти (механизм заболевания оставался тайной).

И лишь после специальных исследований на животных выяснилось, что тимус сморщивается и резко уменьшается в размерах именно вследствие заболевания: только при мгновенной смерти тимус в момент вскрытия остается такого же размера, как и в здоровом организме. Это было непонятным, но очевидным доказательством важности тимуса.

Но какова же его функция? Еще не так давно на этот счет можно было высказать лишь шаткие предположения. Если максимальное развитие тимуса приходится на период быстрого роста, то, может быть, эта железа вырабатывает некий гормон роста? С другой стороны, развитие тимуса прекращается в момент полового созревания — не значит ли это, что тимус как-то сдерживает развитие половых желез?

Классический метод проверки таких предположений — удаление органа. Если все так, как предполагали исследователи, то можно было ожидать, что у животного с удаленным тимусом приостановятся развитие, рост, будет наблюдаться раннее половое созревание; наконец, может быть, животное даже погибнет. И что же? Опять все шло, как в детективе: сыщиков ждало разочарование. У собак, кошек, крыс удаляли тимус. Не происходило ровно ничего! Оперированные животные, казалось, и не замечали потери такого крупного органа.

Следствие зашло в тупик, дело о тимусе было прекращено за недостаточностью улик. Это было в тридцатые годы.

Прошли десятки лет, прежде чем вилочковая железа снова оказалась в центре внимания исследователей.

Причины? Одну из них я уже называл. Стало ясно, что лимфоциты — основная ударная сила армии иммунитета. Тимус же прямо нафарширован именно лимфоцитами!

При внимательном рассмотрении были обнаружены и другие улики, свидетельствующие об участии тимуса в специфическом иммунитете. Так, беспозвоночные лишены тимуса — и у них нет специфического иммунитета. В эмбриональном периоде первые лимфоциты обнаруживаются опять-таки в тимусе, к моменту рождения тимус — самый большой лимфоидный орган.

Этих косвенных улик было уже достаточно для начала нового следствия. Оно и началось в 1960 году. Для проверки новых предположений исследователи снова взялись за лабораторных мышей, чтобы применить испытанный метод — удаление органа. Но на этот раз удаляли тимус уже не у любых животных, а только у новорожденных до того, как организм успевает приобрести способность к иммунитету. И ожидали получить в этих опытах уже не прекращение общего развития организма, а только нарушение его иммунологических способностей.

Первые опыты были проделаны в 1961 году австралийским ученым Д. Миллером. Результаты были поразительны: у новорожденных мышей, лишенных тимуса, не развивалась лимфатическая система, не вырабатывались антитела, в крови содержалось очень мало лимфоцитов, да и те были совсем не похожи на обычных воинственных солдат армии иммунитета: они не проявляли никакой активности. Оперированные животные были не способны отторгать чужеродные ткани и сопротивляться инфекциям.

Итак, последствия удаления тимуса очень впечатляющие.

Но они получались такими только в том случае, когда операцию делали не позднее первой недели после рождения. Если позже — никаких последствий не обнаруживалось. Но ведь тимус-то атрофируется во взрослом организме.

Вскоре исследования показали, что и у взрослых животных тимус небесполезен. Например, при облучении достаточно высокой дозой в организме погибает вся лимфатическая система; для животных с удаленным тимусом эта утрата безвозвратна, а у животных, у которых тимус есть, иммунологические функции могут восстанавливаться. Еще позже оказалось, что удаление тимуса у молодого половозрелого животного все-таки не остается без последствий: эффект есть, хотя его не так просто обнаружить. Не сразу, а лишь через несколько месяцев наступает в этом случае ослабление иммунологической активности.

Значит, тимус нужен, тимус важен на протяжении всей жизни организма.

Нужно сказать, что эти эксперименты проводились далеко не наугад. Как и полагается хорошим полицейским инспекторам в детективной повести, ученые уже имели рабочую гипотезу, которая позволяла предсказать, и, как мы видели, вполне удачно, некоторые результаты опытов.

Такой гипотезой была появившаяся к тому времени новая теория иммунитета, разработанная Ф. Бернетом.

Согласно этой теории плазматические клетки, способные продуцировать антитела, образуются из лимфоцитов. Они очень разнообразны — каждая из них производит свой особый тип антител. Лимфоциты впервые образуются в тимусе. Те из них, которые вырабатывают антитела к собственным тканям организма, здесь же и уничтожаются, а другие расселяются из вилочковой железы в иные органы. И если теперь в организм попадет чужеродный белок, это вызовет реакцию со стороны только тех лимфоцитов, которые способны вырабатывать соответствующие антитела. Они начинают размножаться и превращаться в плазматические клетки.

Ниже я подробно расскажу об этой интересной теории, но и сказанного достаточно, чтобы видеть, что в этой картине иммунитета тимусу была отведена весьма значительная роль: тимус — штаб лимфоидной армии.

Именно Фрэнк Бернет, нобелевский лауреат по иммунологии, директор Института медицинских исследований имени Вальтера и Элизы Холл в Мельбурне, предложил в 1960 году своему молодому сотруднику Джеку Миллеру заняться «расследованием» роли тимуса в иммунитете. Между прочим, теперь Миллер заведует крупнейшим отделом этого института. А тогда Джек Миллер уезжал из Австралии на стажировку в Лондонский национальный институт медицины. Главной задачей, поставленной Бернетом перед Миллером в его работе в Англии, была проверка «тимусной версии».

Как уже говорилось, Миллер блестяще справился с заданием. Название его отчета о «расследовании» — статьи в журнале «Лансет», основные положения которой я пересказал выше, — «Иммунологическая функция тимуса».

Интерес к тимусу вырос необыкновенно. После 1961 года число посвященных ему работ растет в геометрической прогрессии. По следам нашего героя устремилась целая армия детективов...

Что же все-таки происходит внутри тимуса? Действительно ли это железа, другими словами — вырабатывается ли здесь какой-нибудь гормон? Действительно ли происходит в тимусе дифференцировка лимфоидных клеток, предсказанная теорией Бернета? И вообще, откуда берутся лимфоциты в тимусе?

По закону классической юриспруденции преступник может быть арестован только после того, как собраны убедительные доказательства его виновности. С тимусом поступили «незаконно»: его посадили за решетку именно для того, чтобы получить ответ на множество нерешенных вопросов. Его поместили в специальную миллипористую камеру — капсулу, стенки которой непроницаемы для клеток, но пропускают тканевую жидкость. И в такой капсуле тимус вводили в организм животных, собственный тимус которых был удален еще при рождении.

Оказалось, что такие животные развиваются нормально. Вилочковая железа работала несмотря на то, что в миллипористых камерах ее лимфоциты погибали и оставались только клетки мозгового вещества. Значит, тимус — железа, значит, все-таки вырабатывается гормон!

Но зачем же тогда лимфоциты? И вообще, лимфоциты ли это? Вернее, те же ли это лимфоциты, что и в крови и в других тканях? По внешнему виду, правда, их отличить невозможно, но обнаружены были у них и некоторые

особенности. Например, если в кровь попадает чужеродный белок, то все уважающие себя лимфоциты в лимфоузлах и селезенке начинают делиться, превращаясь в плазматические клетки, которые синтезируют антитела. Ничего подобного не происходит с лимфоцитами вилочковой железы: они прямого участия в реакции удаления чужеродного белка не принимают.

Это еще раз подтвердило, что тимус занимает в организме совершенно особое положение. Оказалось, что если чужеродный белок ввести прямо в тимус, его лимфоциты делают то, что им положено: превращаются в активированные клетки. Значит, они по существу не отличаются от обычных, периферических лимфоцитов. Но почему тогда они не реагируют на чужеродный белок, введенный в любой другой орган?

Из всех этих наблюдений был сделан такой вывод. Видимо, существует какой-то барьер, не пропускающий в тимус белковые вещества. Поэтому лимфоциты тимуса просто «не знают» о том, что в крови появился чужой белок, и, естественно, на него не реагируют. До сих пор было известно, что в организме пользуются привилегией жить за таким барьером только самые важные органы — мозг и глаза.

Существованием барьера некоторые ученые объясняют и еще одну особенность тимуса: его лимфоциты отличаются большей, чем другие, склонностью превращаться в лейкозные, то есть становиться злокачественными. Если где-то в организме образуется такая раковая клетка и начинает размножаться, то силы иммунитета борются с ней как с любой чужеродной тканью. Но раз в вилочковую железу не могут проникнуть чужеродные белки, находящиеся в крови, то, значит, она недоступна и для собственных антител. Клетки тимуса, их «лояльность» по отношению к организму контролируют лишь внутренние силы вилочковой железы, которые, по-видимому, могут ослабевать. Наверное, именно поэтому клетки тимуса чаще, чем другие лимфоциты, превращаются в лейкозные: в этом органе отсутствует иммунологический контроль над клеточными превращениями.

Получается парадокс: орган иммунитета, выходящий из-под контроля иммунитета!

Теперь уже, безусловно, ясно, что роль тимуса в явлениях иммунитета чрезвычайно значительна. И все-таки этот орган остается загадочным...

В любом хорошем детективе ведущий расследование сыщик в переломные моменты следствия подытоживает для себя и для читателей, что ему известно и что еще предстоит выяснить. Последуем и мы этому примеру.

Какую же в конце концов роль играет тимус в иммунологической активности организма?

Установлено, что он играет не одну, а несколько ролей. Первая: лимфоциты вырабатываются в тимусе и уже отсюда расселяются в другие органы. Вторая: тимус контролирует иммунологическую компетенцию лимфоцитов, их способность вырабатывать определенный тип антител и уничтожает те из них, действие которых направлено против собственных белков организма. Третья: тимус вырабатывает гормон, под действием которого предшественники лимфоидных клеток дифференцируются и превращаются в специализированные лимфоциты.

И нет полной уверенности, что список ролей получился полным. Возможно, что все они и в совокупности не охватывают всей широты полномочий этого удивительного органа. «Профессия» тимуса установлена еще только, так сказать, в самом общем плане — это участие в формировании специфического иммунитета. Еще предстоит выяснить, не работает ли он еще где-нибудь «по совместительству», какова полностью его функция в иммунитете, каковы тонкие, скрытые механизмы его действия... Решение этих вопросов будет иметь огромное значение для расширения наших познаний об иммунитете.

Эту «детективную» историю изучения тимуса я написал несколько лет назад. С тех пор появились новые данные о роли некогда таинственной железы в реализации иммунологических функций организма.

Американец Дональд Меткалф показал, что тимус продуцирует особый гормон, который стимулирует размножение лимфоидных клеток. Его соотечественник Абрагам Вайт выделил из тимуса вещество, названное им тимозином. Тимозин ускоряет отторжение чужеродных трансплантатов и обеспечивает почти нормальное развитие лимфоидной системы у бестимусных мышей.

В 1968—1969 годах было установлено, что малые лимфоциты делятся по крайней мере на два типа: Т-клетки и В-клетки. Т-клетки происходят из тимуса, но их предшественники приходят в тимус из костного мозга. В-клетки — это лимфоциты, вышедшие из костного мозга, но не претерпевшие превращений в тимусе. В крови и лимфо-

узлах Т-клеток в два раза больше, чем В-клеток, в селезенке наблюдается обратное соотношение.

У тех мышей, у которых в первый день жизни удалили тимус, Т-клеток нет. Поскольку у этих мышей чужие трансплантаты не отторгаются, можно сделать вывод, что в иммунореактивности организма Т-клетки играют главную роль. Однако этот вывод будет не совсем верен. Все в том же австралийском институте, где директором Фрэнк Бернет, все тот же Джек Миллер вместе со своим коллегой Митчелом поставили эксперименты, результаты которых наглядно продемонстрировали, что в иммунных реакциях большое значение имеет взаимодействие различных типов клеток. Серия их статей в международном «Журнале экспериментальной медицины» за 1968 год так и называлась «Взаимодействие клетки с клеткой в иммунном ответе».

Летально облученным мышкам (после воздействия смертельных доз радиации они погибают на 8—10-й день) вводили чужеродный антиген — эритроциты барана. Если ту же дозу эритроцитов вводили необлученным животным, в их селезенке специальными методами определялись тысячи клеток, продуцирующих антитела против использованных чужеродных эритроцитов. Радиация убивала все клетки, способные производить иммуноглобулины, и таких клеток (как и самих антител) у облученных мышей не было. Когда облученным мышкам вместе с бараными эритроцитами вводили клетки костного мозга или лимфоциты мышинного тимуса, антителопродуцентов насчитывалось крайне мало — десятки. Если добавляли клетки селезенки здоровых мышей, получали много клеток, производящих соответствующие антитела.

Ну и что? И раньше знали, что антитела производятся клетками селезенки, а не тимуса и не костного мозга. В чем же открытие?

Тут я должен признаться, что я пока ничего не сказал о самой главной части этого эксперимента. Суть ее в том, что облученным реципиентам вводили смесь клеток тимуса и костного мозга. Повторяю: и те и другие по отдельности антитела не производили. А вместе? После совместного введения тимоцитов и клеток костного мозга были обнаружены многие сотни антителопродуцентов! Явная кооперация деятельности клеток во время иммунной реакции. Авторы выяснили, откуда берутся производители антител. Оказалось, что все они имеют костномозговое

происхождение. Выходит, что тимоциты антитела все-таки не производят, но они способны заставить (научить) это делать клетки костного мозга. Стоит только создать им соответствующие благоприятные условия. А условия такие есть в селезенке. Т- и В-лимфоциты встречаются здесь. Первые помогают вторым, вторые делают нужные антитела. По отдельности ничего у них не выходит. Да здравствует коллективизм!

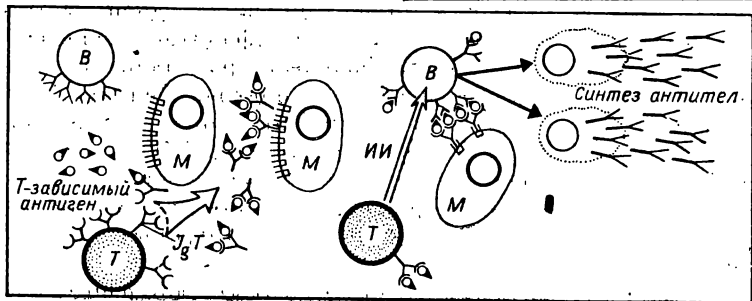
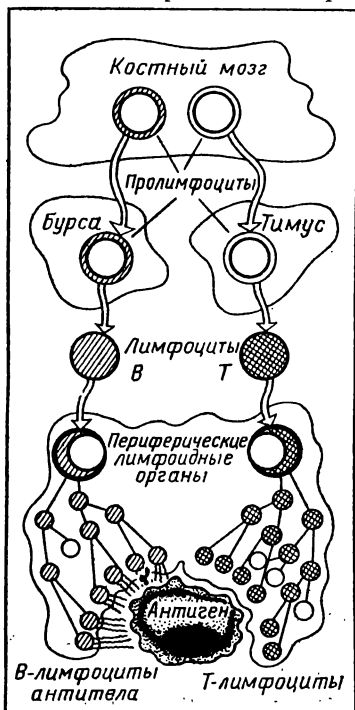
Когда Миллер и Митчел писали свои работы, тимусные и костномозговые лимфоциты никто еще Т-клетками и В-клетками не называл. Только год спустя это предложил известный английский иммунолог профессор Иван Ройт. Т-клетки — это от тимуса, а В (латинское «б») — от бурсы (сумки) Фабрициуса — места размножения В-клеток у птиц. У млекопитающих сумки Фабрициуса нет. У них В-клетки продуцируются костным мозгом. Позже выяснилось, что Т-клетки тоже представляют собой неоднородную компанию лимфоцитов. Сначала их разделили на две группы — антигенреактивные клетки и клетки памяти.

Чужеродный антиген, попавший в организм, первыми атакуют макрофаги. Их атака неспецифична: каждый макрофаг готов наброситься на любой антиген, был бы он чужой. Антигенреактивные клетки взаимодействуют с антигеном специфически: из миллиона Т-клеток опознать каждый конкретный тип чужеродного антигена могут только несколько антигенреактивных клеток, которые предпочитают иметь дело с антигеном, уже побывавшим «в лапах» у макрофага. Дело в том, что макрофаги концентрируют антиген на своей поверхности, повышая его доступность для лимфоцитов. Однако «помощь» со стороны макрофагов отнюдь не обязательна во всех случаях, антигенреактивные клетки могут и сами успешно распознать некоторых пришельцев. После контакта с антигеном они начинают делиться, и в конце концов из одной клетки образуется несколько иммунных лимфоцитов, непосредственно уничтожающих чужеродный трансплантат. Они отправляются в место пересадки, подходят вплотную к чужеродным клеткам и впрыскивают в них особые ядовитые вещества. Реакция отторжения в отличие от борьбы организма с микробами и их ядами обеспечивается в основном не продукцией специфических молекул — антител, а образованием вот таких особых иммунных лимфоцитов.

Другой тип тимусзависимых малых лимфоцитов —

Путь образования и кооперирования Т- и В-лимфоцитов

Молекулы антигена в организме распознаются и фиксируются иммуноглобулиновыми рецепторами Т-лимфоцитов (Т). Затем эти структуры снимаются с поверхности Т-лимфоцитов и присоединяются к соответствующим рецепторам поверхности макрофагов (М — это третий тип клеток, участвующих в иммунных реакциях). Возникает концентрированная «обойма» антигенных молекул, ориентированных своими активными (их называют детерминантами или еще гаптенными — от греческого *hapto*, что означает «прикрепляю») участками наружу. Эта «обойма» и подается В-лимфоциту (В), несущему соответствующие рецепторы к антигену. Только такой массивный сигнал может включить синтез антител В-клетками. Это первый, специфический сигнал. Второй сигнал — неспецифический, называемый индуктором иммунопоза (ИИ), — содействует синтезу антител. Если к отдельным рецепторам В-лимфоцита присоединяются единичные молекулы антигена, то сигнал получается как бы ослабленный, неэффективный. Поэтому в отсутствие Т-лимфоцитов такие мономерные антигены не в состоянии включать синтез антител В-клетками. Тимусзависимые антигены-полимеры со много раз повторяющимися детерминантами включают синтез антител В-клетками прямо, то есть без предварительной подготовки этой реакции Т-клетками (по Р. В. Петрову, 1976)



клетки памяти. Они образуются после первого вторжения чужеродного антигена, хранят информацию об этом антигене всю свою жизнь и обеспечивают более активную реакцию на вторичное вторжение.

Позже оказалось, что Т- и В-клетки состоят из нескольких популяций. О некоторых из них еще будет рассказано ниже. Пока же остановимся на существующих предположениях о механизмах такого взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, в результате которого возбуждается синтез антител.

На мембране Т-лимфоцитов есть особые участки — рецепторы, строение которых имеет, как и антител, иммуноглобулиновую природу. По этой причине они комплементарны основной части антигена, то есть подходят друг к другу, как ключ к замку. На В-клетках тоже есть рецепторы, комплементарные молекуле антигена, но другой ее части.

Рецепторы Т-клеток после их соединения с антигеном способны сползать с поверхности лимфоцита. И потом они фиксируются в макрофагах. При этом собираются эти антигенрецепторные комплексы на мембране макрофага строго ориентированным образом: рецепторной частью к поверхности, а той частью антигена, к которой есть ключи у В-клетки, наружу. Так на третьем участнике операции образуется целая кассета одинаково торчащих наружу концов молекул антигена. Эта «обойма» соединяется сразу с несколькими участками мембраны В-клетки. Только по этому массивированному сигналу включается в ней синтез антител.

В таком виде представляется вереница молекулярных событий, происходящих между Т- и В-лимфоцитами при участии открытого когда-то Мечниковым макрофага. В тесном содружестве, помогая друг другу, разные клетки защитных сил организма организуют производство специфических снарядов — антител.

Включение клеточного иммунного ответа (размножение Т-лимфоцитов и превращение их в зрелые клетки) происходит без участия макрофагов и В-клеток. Тимус поставляет и солдат, и инструкторов, и командиров сам. Более того, он же производит и клетки, запрещающие реагировать агрессивно на свои собственные антигены. Но об этом речь будет после рассказа об открытии и сути явления толерантности. А пока поговорим о теориях иммунитета.

ПОЧЕМУ?

При обнаружении любого факта, при изучении любой закономерности, любого явления первым делом возникает вопрос: почему это так? Солнце встает на востоке и заходит на западе — почему? Наша овчарка не боится никакой бури в лесу, но в ужасе, дрожа как осиновый лист, забивается под кровать, если сквозняк в пустой комнате чуть-чуть колышет занавески, — почему? Я в сотый раз говорю своей четырехлетней дочери: «Нельзя лезть в лужу!», а она в сотый раз отвечает: «Нет, буду!» — и опять набирает полные сапоги воды. Господи! Ну почему это так?

Читатель, может быть, решит, что я привожу совсем ненаучные примеры, и будет не прав. Парадоксы собачьего поведения всерьез изучают этологи, а упрямство маленьких диктаторов — психологи. Спросить «почему», как это всем известно, значительно легче, чем ответить на вопрос. «Один дурак задаст столько вопросов, что и тысяча мудрецов не сможет на них ответить» — так или почти так звучит одна весьма избитая мудрость. Можно подумать, что спрашивать вообще ничего не стоит. Если это и верно, то уж наверняка не в науке, где правильная постановка вопроса иногда не менее важна, чем ответ на него. Вот пример из иммунологии.

Четкость иммунологических явлений очень рано поставила один главный вопрос: почему явления иммунитета строго специфичны? Почему иммунитет против оспы не эффективен против кори, почему антитела, образующиеся при иммунизации мышей бычьим сывороточным альбумином, способны соединяться именно с этим антигеном, а не с любым другим? Какова природа такой специфичности иммунологических реакций?

Поскольку все проявления иммунитета так или иначе связывались с появлением специфических антител, то проблема теоретического объяснения иммунитета была сконцентрирована в следующем вопросе: каким образом попадание в организм конкретного антигена приводит к появлению особых молекул (антител), способных соединяться именно с этим антигеном?

Все теории иммунитета, появляющиеся в разные периоды развития науки, давали ответ в первую очередь на этот вопрос (см. схему, с. 86). Естественно, и сейчас любая теория иммунитета должна предложить свое объясне-

ние этому явлению. Но по мере развития науки становились известными и другие явления и закономерности, также требовавшие объяснения. Например, многократно было показано, что вторичный ответ интенсивнее первичного. Почему? Возникло представление об иммунологической памяти организма, о запоминании антигена при знакомстве. Далее стало ясно, что иммунологические реакции (то же появление антител в крови) развиваются не сразу, а спустя некоторое время — значит, существует какой-то латентный, то есть скрытый, период. Почему? Почему этого латентного периода нет (или он очень мал) при вторичном ответе? Было показано, что количество антител в крови достигает максимума не сразу, одномоментно, а постепенно, нарастая по пологой кривой в течение нескольких дней. Почему? Наконец, вот сравнительно недавно было открыто взаимодействие между Т- и В-клетками, и все теории должны учесть и объяснить этот новый факт.

Такое накопление новых фактов заставляет в любой области науки модифицировать или отвергать старые теории и создавать другие. Но не всегда новые требования к теориям связаны только с появлением новых фактов. С прошлого века известно, что иммунологические реакции развиваются в ответ на введение чужеродных антигенов, с начала века известно, что клетки и ткани организма содержат молекулы различных антигенов, и, несмотря на все это, только в 1949 году Ф. Бернет и Ф. Феннер впервые задали вопросы, до этого никому не приходившие в голову.

Почему собственные антигены не являются антигенами для своего организма?

Почему в организме нет антител к тем антигенам, которых полно в собственных тканях?

Какова причина, каков механизм этого отсутствия реакции на свои антигены?

Наконец, как организм различает свое и чужое?

Главный вопрос был задан. Ответ, который придумали Бернет и Феннер в 1949 году, оказался несостоятельным, неверным (я расскажу о нем ниже), но с тех пор любая теория иммунитета обязательно должна предложить свой правдоподобный вариант ответа на этот вопрос. Проблема распознавания своего и чужого после ее постановки признана не менее важной, чем проблема синтеза специфических антител.

Почти сразу же после открытия антител в 1898 году Пауль Эрлих сформулировал одну из первых теорий иммунитета. Эта теория получила название теории «боковых цепей». Что знал Эрлих? То, что при введении антигена в крови появляются какие-то структуры, способные специфически реагировать с антигеном. Откуда они берутся и как объяснить их четкую специфичность — вот вопросы, на которые должен был ответить Эрлих. Он предположил, что на поверхности всех клеток имеются разнообразные рецепторы — химические группировки, структуры, необходимые для жизни клеток. Антиген, попадая в организм, соединяется на поверхности клеток с подходящими по строению рецепторами. При этом функция последних блокируется. Клетка не может жить с заблокированными рецепторами и начинает синтезировать дополнительно такие рецепторы. Часть из них отделяется от поверхности клеток и поступает в кровь. Это и есть антитела.

Сейчас теория Эрлиха имеет только историческое значение. Давно уже установлено, что антитела вырабатываются не любыми клетками, а только плазматическими клетками лимфоидной ткани, что они всегда представляют собой гамма-глобулины, то есть они физико-химически однородны, несмотря на разную специфичность.

Однако нужно четко отметить, что Эрлих первым при построении теории иммунитета использовал селективный принцип. Согласно его гипотезе антиген не участвует непосредственно в синтезе антител, он только отбирает, селектирует те структуры, которые синтезируются в организме и без него. Присутствие антигена лишь стимулирует продукцию тех или других типов антител. Этот эрлиховский принцип селективной роли антигена вскоре был забыт и вновь принят на вооружение лишь спустя полвека в современных теориях. А тогда, в начале этого столетия, бурное развитие иммунологии привело к установлению широкого спектра антигенов. Накопление экспериментальных данных показало, что многие сотни, тысячи веществ являются антигенами и при попадании в организм вызывают синтез специфических антител.

Каждый иммунолог видел: вводишь антиген, и через несколько дней появляются специфические антитела. Казалось совершенно невероятным, что на поверхности клетки есть такое количество разнообразных структур, что любой антиген легко находит свой антипод. Напротив, по

крайней мере внешне, все говорило о том, что антиген активно участвует в синтезе соответствующих антител.

Не удивительно поэтому, что в 1937 году К. Ландштейнером, в 1940-м Л. Полингом и в 1953-м Ф. Гауровитцем были сформулированы инструктивные теории иммунитета. Все эти теории объединяет допущение, что антиген проникает в клетку и там служит своеобразным штампом, на котором молекулы гамма-глобулина принимают свою окончательную форму, становясь специфическими антителами. Предполагалось, что в организме все время продуцируется какое-то количество молекул гамма-глобулина, которые еще не являются антителами. Лишь приобретение ими на молекуле антигена, как на матрице, особой трехмерной структуры делает такие гамма-глобулины антителами. Антиген выполняет роль инструктора, без его присутствия создание соответствующих антител вообще невозможно.

До середины пятидесятих годов инструктивные теории многим казались единственно возможными и были наиболее популярными среди исследователей. Но... наука продолжала развиваться, и по инструктивным теориям было нанесено несколько сокрушительных ударов.

При использовании меченых аминокислот было показано, что антитела образуются не за счет изменения формы уже существующих гамма-глобулинов, а всегда синтезируются после иммунизаций из отдельных аминокислот. Необыкновенно интенсивное развитие в пятидесятих годах молекулярной биологии привело к установлению фундаментальнейшего факта синтеза белковых молекул на РНКовых матрицах. Стало ясно, что белковые молекулы не могут быть матрицами для создания других белковых молекул. Синтез последних в живой клетке всегда идет на матрице молекулы информационной РНК, в свою очередь построенной соответственно определенному участку молекулы ДНК.

Инструктивные теории иммунитета, в которых антигену отводилась роль прямой матрицы антител и которые еще недавно считались единственно верными и незыблемыми, вдруг в течение всего лишь нескольких лет оказались совершенно несовместимыми с победно шествующими, многократно подтвержденными представлениями молекулярной биологии.

Тень сомнения, брошенная на инструктивные теории новыми данными параллельно развивающейся, прекрас-

но экспериментально обоснованной, уверенной в себе молекулярной биологии, заставила более критически оценить инструктивные теории и с точки зрения новых фактов собственно иммунологии. Оказалось, что и с этой точки зрения не все гладко. Ну, например, Бернет и Феннер уже спросили, почему антигены собственных тканей организма не приводят к продукции соответствующих антител. Инструктивные теории не могли ответить на этот вопрос. Уже было точно известно, что антитела после иммунизации появляются не сразу, а спустя определенный латентный период и количество их нарастает постепенно. Почему?

По инструктивным теориям антиген должен начинать штамповать антитела, лишь только он попадает в клетку. Следовательно, выраженного латентного периода быть не должно, и антитела в крови должны появляться не постепенно, а сразу большой (пропорциональной количеству введенных молекул антигена) порцией. Эксперименты показали, что это не так, опять несоответствие. Каждый иммунолог знает, что после второй иммунизации иммунный ответ сильнее, чем после первой, а с точки зрения инструктивной теории интенсивность иммунной реакции должна зависеть только от количества введенного антигена (больше антигена — больше матриц — больше антител), но не от порядкового номера иммунизации. Наконец, уже стало известно, что не только антитела обуславливают иммунные реакции организма. В отторжении чужеродных трансплантатов главную роль играют как раз не антитела, а иммунные лимфоциты, появление которых инструктивные теории объяснить опять-таки не могли.

В теоретической иммунологии наступил кризис. Как будто предвидя результаты развития молекулярной биологии, попытку выйти из него сделали Бернет и Феннер, сформулировав в 1949 году компромиссную теорию не прямой матрицы. По этой теории антиген уже не является штампом для изготовления антител, а каким-то постулированным, но неизвестным авторам образом направленно изменяет структуру молекул наследственности — ДНК или их функциональных аналогов — молекул информационной РНК, так что на измененных участках этих молекул возможен синтез именно тех антител, которые обладают способностью реагировать с данным антигеном. Второй постулат этой теории призван был объяснить, почему собственные ткани неантигенны для организма.

Допускалось, что все вещества организма, которые могли бы быть антигенами и действительно таковы для других организмов, имеют в своей структуре одну и ту же особую группировку, своеобразную метку, по которой лимфоидная ткань отличает свое от чужого.

С первых же дней существования новой теории на нее посыпались удары. Все попытки показать наличие специфической метки на антигенах организма оказались безрезультатными. Постулирование направленного вмешательства антигена в генетический материал клетки было, с одной стороны, явной попыткой объяснить непонятное (синтез специфических антител) неизвестным (механизм такого вмешательства), а с другой — сразу помещало новорожденную теорию в разряд ламаркистских построений направленного адекватного изменения клеточной наследственности. Локомотив молекулярной генетики, набравший к концу пятидесятих годов крейсерскую скорость, смел здание ламаркизма, похоронив под его обломками и теорию непрямо́й матрицы. Первая попытка выйти из кризиса оказалась неудачной, уже в 1957 году один из авторов теории непрямо́й матрицы, Бернет, публично отрекся от своего детища.

Вторую попытку сделал в 1955 году известный ученый, автор одного из самых продуктивных методов современной экспериментальной иммунологии — Н. Йерне. В отличие от Бернета и Феннера он не стал прилаживать детали инструкторной теории к механизму генетически контролируемого синтеза белка. Йерне вернулся к идее Эрлиха о предсуществовании в клетках способности независимо от присутствия антигена синтезировать специфические антитела. Ученый предположил, что каждая плазматическая клетка все время в небольших количествах вырабатывает самые разные гамма-глобулины, так что в организме постоянно идет синтез антител ко всем мыслимым антигенам, на все случаи жизни. Антиген, попав в организм, не настраивает никакого нового синтеза. Он соединяется с уже существующим комплементарным для него антителом. Образовавшийся комплекс «антиген — антитело» стимулирует синтез соответствующего гамма-глобулина. Таким образом, антиген — не инструктор, а селектор, фактор отбора. Поэтому и теория Йерне получила название теории естественного отбора. Эти представления уже ни в чем не противоречили данным молекулярной биологии, но многие иммунологические факты (распознавание сво-

его и чужого, различия в интенсивности первичного и вторичного ответа) не были объяснены.

Наконец в 1957 году была сформулирована еще одна теория. Ее автор все тот же Фрэнк Макферлан Бернет, удостоенный в 1961 году за нее Нобелевской премии.

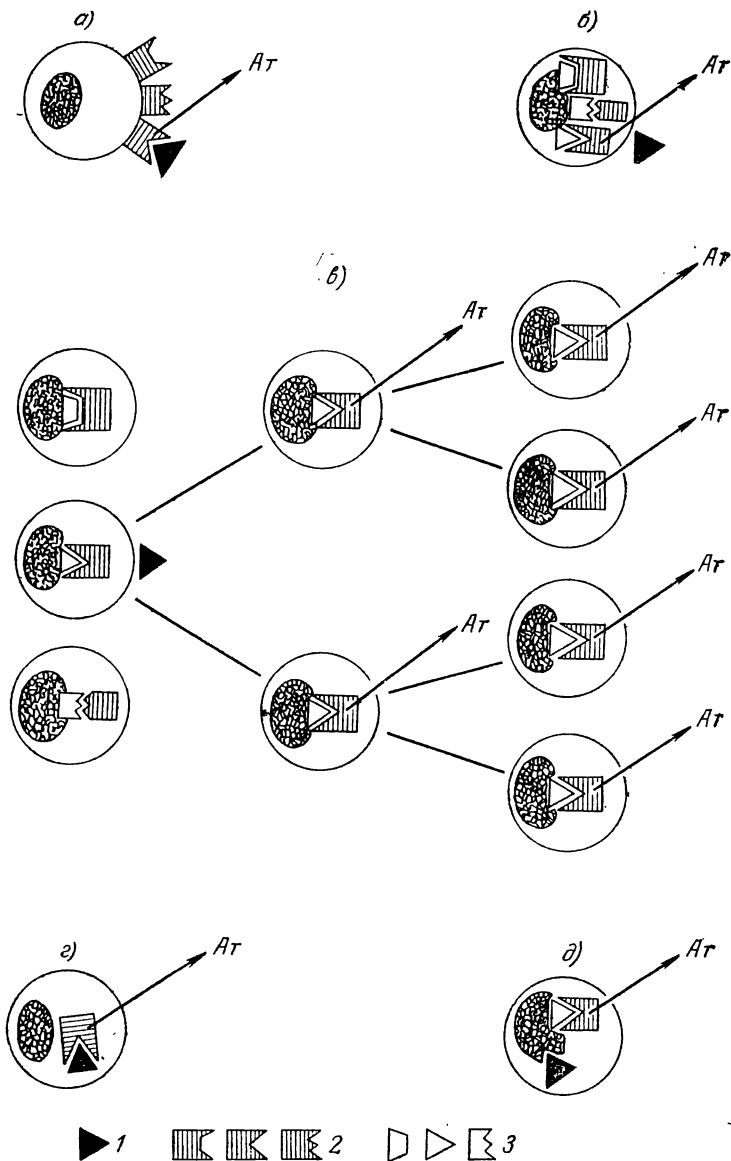
Как и Йерне, Бернет исходил из селективной роли антигена. Но в его концепции антиген работает как фактор отбора не на уровне молекул, а на уровне клеток обширной клеточной популяции лимфоидной ткани. В 1964 году Бернет детально разработал свою гипотезу, получившую название клонально-селекционной теории иммунитета. Она опирается на три основные предпосылки и дарвиновский принцип отбора, перенесенный с организменного уровня на клеточный.

Первая предпосылка. Обширность и гетерогенность популяции лимфоидных клеток в организме. В теле животных и человека в любой момент содержится приблизительно 10^{10} — 10^{12} лимфоидных клеток.

Число всех мыслимых антигенов, с которыми может встретиться организм, по оценке Бернета, составляет 10^4 . Вероятность мутации (случайного изменения) одного генетического локуса (участка ДНК, контролирующего синтез одного белка) составляет по различным данным 10^{-5} — 10^{-6} на клеточное поколение.

Клетка, в которой произошла мутация, передает изменения половине образующихся дочерних клеток. Так возникает клон, наследственная ветвь клеток с измененным синтезом одного белка, в данном случае гамма-глобулина. Умножив общее количество клеток лимфоидной ткани на вероятность мутации в локусе, контролирующем синтез вариабельной части гамма-глобулина, получаем 10^4 — 10^7 . Следовательно, теоретически только благодаря спонтанно идущему в лимфоидной ткани процессу мутирования в организме постоянно должно присутствовать количество клонов лимфоидных клеток с различной наследственной информацией о структуре гамма-глобулина, сопоставимое с числом предполагаемых антигенов.

Однако Бернет не считает, что источником гетерогенности популяции лимфоидных клеток может быть лишь спонтанный мутационный процесс. Он допускает возможность того, что в наследственном материале клетки содержится программа синтеза не одного-двух, а нескольких тысяч вариантов вариабельных участков гамма-глобулинов. При дифференцировке в разных лимфоидных клет-



Схематическое изображение основных теорий иммунитета (по Р. В. Петрову): а — теория Эрлиха, б — теория Борне, в — теория Бернета, г — теория Ландштейнера, Гауровитца, Полинга, д — теория Бернета и Феннера. 1 — антиген, 2 — антитела (Ar), 3 — гипотетические матрицы

ках начинают работать различные локусы гамма-глобулина. Таким образом, гетерогенность лимфоидной популяции может быть генетически запрограммирована.

Вторая предпосылка состояла в том, что лимфоидные клетки при встрече с небольшим количеством соответствующего антигена будут активно размножаться и дифференцироваться в плазматические клетки, то есть антиген стимулирует размножение и дифференцировку клона клеток, способных синтезировать соответствующие антитела. При этом продуцируют антитела не все клетки клона, а лишь небольшая часть высокодифференцированных плазматических клеток. Кроме них, при размножении клона образуются также иммунные малые лимфоциты, участвующие в реакциях отторжения трансплантата, и большое количество слабодифференцированных промежуточных форм, которые могут стать при вторичной встрече с антигеном родоначальниками новых клонов.

Третья предпосылка заключается в том, что при встрече с большим количеством антигена соответствующая лимфоидная клетка не стимулируется, а, напротив, погибает. Это предположение Бернета объясняет распознавание организмом своего и чужого. Лимфоидная ткань у животных и человека формируется сравнительно поздно: в последний период эмбрионального развития и после рождения. К этому времени уже полностью определяется антигенный состав тканей организма. В тимусе, где происходит созревание лимфоидных элементов, они встречаются с антигенами организма, присутствующими в эпителиальных элементах, и те клетки, которые могут реагировать на собственные антигены, погибают. Таким образом, в организме в норме отсутствуют клоны, способные синтезировать антитела к «своим» антигенам.

Теория селекции клонов хорошо объяснила не только распознавание своего и чужого, но и другие иммунологические феномены. Так, стало понятным наличие латентного периода: в это время после контакта с антигеном происходит размножение и дифференцировка клеток соответствующего клона.

Сразу стала объясненной давно обнаруженная чувствительность этого периода к облучению. Если после иммунизации, но до появления заметного количества антител в крови животное облучить, выработка антител в значительной степени подавляется. Из радиобиологии известно, что наиболее чувствительны к облучению делящиеся

клетки. Во время латентного периода облучение как раз и выбивает делящиеся клетки соответствующего клона.

Очень убедительно теория Бернета объяснила иммунологическую память, то есть то, почему вторичный ответ всегда сильнее первичного. По Бернету, выработка определенных антител, или реакция трансплантационного иммунитета, есть функция одного или нескольких клеточных клонов. Однажды стимулированный к размножению клон будет всегда представлен в организме большим числом клеток, нежели клоны, не встречающиеся с соответствующим антигеном. При вторичном введении антиген встретит значительно большее количество клеток, способных воспроизводить новые клоны. В каждом клоне при размножении и дифференцировке образуются не только плазматические клетки, производящие антитела, но и малые лимфоциты, играющие главную роль в трансплантационных реакциях.

После появления клонально-селекционной теории прошло уже более двадцати лет. Это были годы самого интенсивного (стимулированного этой теорией!) изучения клеточных реакций в иммунитете. Каковы же итоги? Можно уверенно сказать, что в целом теория получила экспериментальное подтверждение. Существование клонов, необходимость размножения и дифференцировки клеток при иммунном ответе доказаны. Теория предсказала принципиально новое в иммунологии явление толерантности, об открытии которого я расскажу чуть ниже.

В целом можно сказать, что картина иммунного ответа, нарисованная теорией, верна.

Под вопросом остается один принципиальный момент: природа гетерогенности популяции лимфоидных клеток. Многие авторы сейчас считают, что соматические мутации все-таки не могут обеспечить существование такого количества клонов лимфоидных клеток, чтобы организм был готов к встрече со всеми возможными антигенами.

Все большее распространение получают представления Л. Спилларда о том, что в каждой клетке есть информация, необходимая для построения самых различных гамма-глобулинов. Антигены специфичны: каждый их вид вызывает синтез только «своих» антител (адекватных, говорят исследователи). До этого момента идеи Спилларда перекликаются с теорией Йерне и даже Эрлиха. Но дальше все разворачивается по Бернету: после специфической активации лимфоидной клетки она становится родопа-

чальником клона, начинает размножаться, образует иммунные малые лимфоциты и плазматические клетки.

Я уже говорил, что в последние годы иммунологи-теоретики стараются учесть экспериментально показанное взаимодействие Т- и В-клеток. Ясно, что существующие гипотезы еще будут модифицироваться и усовершенствоваться. Но непреходящая заслуга Бернета в том, что он впервые серьезно привлек внимание исследователей к клеточным реакциям, развивающимся во время иммунного ответа, впервые сформулировал представление о лимфоидной ткани как о популяции неоднородных и взаимодействующих элементов, впервые (совместно с Феннером) поставил вопрос о распознавании своего и чужого и дал правдоподобный вариант ответа на него.

Что из того, что новые факты заставляют изменять (или менять) теоретические воззрения? «Наука ничуть не меньше вас сожалеет, что в этом году она похожа на науку прошлого года не больше, чем та похожа на науку двадцатилетней давности. Но что поделаешь! Тут уж, как говорится, наука бессильна. Наука — это сплошное, непрерывное изменение. Она вечно развивается» (Марк Твен. Две краткие лекции по науке).

Великий Пастер обронил как-то парадоксальную на первый взгляд фразу: «Несчастливы те люди, которым все ясно». Парадоксальность здесь лишь внешняя. «Ясность», о которой говорил Пастер, свидетельствует лишь о нищете духа, только нищим духом кажется, что они все знают, все понимают и не нуждаются ни в каких изменениях своих взглядов. От консерватизма в научных взглядах до фанатизма — один шаг. «Девиз фанатика: не сбивайте меня новыми фактами, я уже все решил — это полная противоположность научному подходу» (Артур Кларк).

ОБРАТНАЯ СТОРОНА МЕДАЛИ

Силы иммунитета создают повышенную устойчивость к болезни, защищают от ядовитых чужеродных веществ. Но эти силы слепы, они одинаково активно борются и с возбудителем сибирской язвы, и с чужеродным органом, трансплантированным, чтобы спасти жизнь организма. Однажды познакомившись с неизвестным до этого им белком, они всегда будут всю свою мощь направлять на борьбу с ним, нимало не заботясь о том, что объявленная

ими война вовсе не нужна или даже вредна организму. Благими намерениями дорога в ад вымощена... Повышенная реакция иммунного организма спасает его от нападения микробов, и она же сама приводит к болезни в ответ на контакт с обычной комнатной пылью.

В 1904 году Теобальд Смит выполнял будничную лабораторную работу. Он определял, каким должно быть оптимальное количество иммунной лошадиной антитоксической сыворотки, чтобы полностью обезвредить действие определенной дозы яда дифтерийных бактерий. Для этого морским свинкам вводился дифтерийный токсин с добавлением разных порций иммунной лошадиной сыворотки. Без сыворотки токсин убивал морских свинок, если сыворотки было мало — тоже, и если ее было много, токсин обезвреживался и здоровье животных не страдало.

Нужно было определить минимальное эффективное количество каждого образца сыворотки (у разных лошадей степень активности сывороток бывает различна). Работа скучная, но необходимая. Для ее выполнения нужны аккуратность, терпение и много морских свинок.

Часть животных погибала, часть — те, которым был введен избыток антител, — оставалась жить. Что с ними делать? Забить?

Смит решил сэкономить на морских свинках и повторно использовать животных, которым за несколько недель до этого уже вводилась смесь дифтерийного токсина и лошадиной сыворотки. Каково же было его удивление, когда через 5 минут после внутривенного введения нейтральной смеси токсина с антителами все животные погибли при четко повторяющихся явлениях, не имеющих ничего общего с картиной гибели от дифтерийного токсина.

Смит повторяет эксперимент — результаты точно такие же. Сразу после введения смеси у свинок начинается кашель, чихание, удушье, судороги всего тела и наступает смерть.

Тогда Смит дважды вводит с различными интервалами дифтерийный токсин — животные погибают, но погибают от хорошо известного ему отравления дифтерийным токсином.

Смит ставит другой эксперимент. На этот раз он через различные интервалы времени вводит лошадиную сыворотку. Так и есть! Если сыворотка введена один раз или дважды друг за другом, свинки прекрасно себя чувствуют.

Но если между первым и вторым введением проходит несколько дней, наблюдается уже знакомая ему картина немедленной гибели.

Что это: антитела убивают не микробов, а сам организм?

Обычная скучная лабораторная работа и открытие нового явления! После этого эксперименты продолжают с новой энергией, теперь это уже не скучная обязанность, теперь решается вопрос, что приводит к развитию анафилактического шока (названного так позже советским ученым А. М. Безредкой). В исследование включаются и другие ученые. Еще бы! Новое, ни на что известное не похожее, четко повторяющееся явление, изучать которое одно удовольствие. Каждый шаг — езда в неизвестное.

Выясняется, что не только дифтерийный токсин, но и специфичность антител к нему в лошадиной сыворотке не существенны в получении анафилактического шока. Повторное введение одной и той же неиммунной лошадиной сыворотки приводит к тем же результатам.

Но вот здесь — стоп! Существенным оказалось использование именно одной и той же лошадиной сыворотки. Далее обнаруживается, что анафилаксию можно вызвать у свинок не только введением чужеродной сыворотки, но и инъекцией других веществ. Например, альбумина из обычного яйца. Но шок опять-таки развивается только тогда, когда второй раз вводится то же вещество. Вторичная реакция очень специфична, а это уже прямое указание на иммунологическую природу явления. Определяют в пробирке наличие антител у иммунизированных яичным альбумином животных — они есть. Не они ли виновники гибели? Сыворотку иммунизированной свинки вводят другому здоровому животному. Затем ему внутривенно вводится аниген. Результат? Анафилактический шок!

Значит, именно антитела приводят к гибели.

В этих экспериментах выявилась еще одна очень характерная особенность явления. Если разрешающую дозу антигена вводили сразу после инъекций антител, свинки не погибали. И только через несколько дней внутривенно введение антигена начинало убивать животных. Следовательно, для развития анафилактического шока недостаточно просто присутствия антител в крови, должны пройти еще какие-то процессы. Стали следить за судьбой введенных антител. Оказалось, что через некоторое время они уходят из крови и фиксируются на клетках различных, в первую очередь хорошо снабжаемых кровью орга-

нов. Легкие и бронхи относятся именно к таким органам, а при анафилаксии свинок самый характерный признак — удушье. Круг поисков начинает сужаться. Выяснено, что после введения антител сроки повышенного реагирования на антиген совпадают со временем закрепления гамма-глобулинов на клетках.

Вперед, исследователь! Теплее, теплее, горячо! — как в детской игре.

При внутривенном введении антигена его молекулы мгновенно разносятся по всему организму. Если антитела встречаются с ними в крови, никаких неприятных последствий для организма нет, но если антитела сидят на клетках и здесь же происходит соединение с антигеном — шок. А если иммунизированному животному ввести антиген не внутривенно, а местно, внутрикожно, тогда он не скоро доберется до легких. Будет ли шок? Ввели. Шока не было. Но в месте введения антигена через 30—60 минут началось воспаление, отек, через несколько часов кожа стала черно-красного цвета. Что же происходит?

Клетке безразлично, что на ее поверхности разворачивается бой антигена с антителом. Клетке от этого плохо. Она тоже начинает защищаться, резко активизирует свою работу. Мышечные клетки сокращаются, отсюда судороги; клетки стенок сосудов изменяют свой объем, увеличивая просвет капилляров, отсюда отек легких и мозга, удушье. Секреторные клетки выбрасывают в кровь большое количество гистамина, гепарина и других биологически активных веществ. Все это еще более усугубляет состояние больного животного. В конце концов наступает смерть. У разных видов животных непосредственная ее причина различна в зависимости от того, нарушение работы какого органа выступает на первый план. Это могут быть легкие, сердце, мозг, печень, кишечник.

Картина анафилактического шока у морских свинок приведена выше. Вот документальное описание реакции из статьи 1935 года американского исследователя Б. Зигеля:

«Уже через минуту после введения шоковой дозы у свинки появляются патологические симптомы. Шерсть на голове и на шее встает дыбом; появляются признаки беспокойства, кашель, животное почесывает лапами мордочку. Дыхание сначала учащается, затем становится редким и затрудненным, и вскоре животное начинает жадно ловить воздух и дышит с огромным усилием. При смертель-

ном анафилактическом шоке животное вскоре слабеет, падает на бок, несколько раз судорожно дергает лапами, ловит воздух и перестает дышать».

Совсем иначе развивается шок у собак. В учебники вошло классическое описание его Рише (1911):

«Первым проявлением реакции является рвота, причем этот первый симптом возникает очень быстро — иногда уже через 10 секунд после введения даже небольшой дозы антигена. Рвота настолько характерна, что я принял ее за основной критерий анафилаксии.

...Часто сразу же появляются неврологические симптомы... Неожиданно животное начинает кружиться, зрачки расширяются, и с выражением страдания в глазах и печальными криками животное падает. Дыхание учащенное, одышка: артериальное давление очень низкое. Пульс частый, но слабый, едва сосчитываемый. Общее состояние очень тяжелое, и создается впечатление, что смерть наступит с минуты на минуту. Однако в действительности собаки очень редко погибают раньше, чем через 2 часа».

Грустная картина... И жалко, конечно, и собак, и мышей, и крыс, и кошек, и лягушек, и тритонов. Я не экспериментировал со змеями, но думаю, что, познакомившись с ними получше, тоже стал бы жалеть. Моя жена работает с линиями дрозофил — плодовых мушек, и я вижу, что ей и их убивать сотнями не очень приятно. И все же сотнями еще ничего, а вот конкретное. «брата своего меньшего» труднее. А что делать? Мы же биологи-экспериментаторы, и для нас это теневая (грустная!) сторона нашей профессии. Ну да ладно, это, как пишут в ремарках, слова в сторону. Вернемся к анафилаксии.

У кроликов анафилаксия редко кончается смертью. Первый признак шока — резкий прилив крови к ушам, наблюдается учащенное дыхание, снижается давление крови и температура тела. Один из характерных признаков — застой крови в печени и других внутренних органах.

У людей анафилактический шок напоминает анафилаксию у морской свинки. К счастью, у человека он редко кончается смертью.

Итак, симптомы разные, но истинная первоначальная причина одна и та же — реакция «антиген — антитело» на поверхности клеток.

Изучение анафилаксии у морских свинок — вопрос чисто академический, на первый взгляд очень далекий от практики. В природе (вне эксперимента) морские свинки никогда не погибают от анафилаксии. Эволюция вовсе не предполагала, что кто-то когда-нибудь будет вводить бедным свинкам антигены внутривенно. Не удивительно, что она не подготовила их к этой процедуре. Но ведь так же она не подготовила к этому и человека. А человек, защищаясь от микробов, стал вводить себе внутримышечно, подкожно, внутривенно антитела — сульфамиды, антибиотики и многие другие вещества, обладающие, между прочим, антигенными свойствами. И что же в результате? В результате, например, при введении людям лошадиных антител один человек из тысячи погибал от анафилаксии.

Начиная с 1941—1942 годов пенициллин спас миллионы жизней, но примерно тысячу человек он погубил — смерть наступила в результате анафилактического шока. В 1957 году американские врачи сообщали в журнале «Антибиотики», что в США насчитывается за год около 1000 анафилактических реакций на пенициллин, причем 90 из них смертельных.

Далекое от практики академическое исследование оказалось в центре самых практических запросов. Анафилаксия у свинки — модель серьезных осложнений у человека. Рецепты борьбы с ними добыты в изучении реакции у той же морской свинки. Выше было рассказано о том, как стало ясно, что анафилактический шок развивается в результате реакции почти одномоментного соединения многих молекул антигена с антителами на поверхности миллионов клеток. Это тогда, когда сразу много антигена попадает в кровь и разносится по всему организму. Если ввести немного антигена, и не в кровь, а подкожно, у животных с повышенной чувствительностью развивается местная реакция.

Это явление и используется для определения состояния повышенной чувствительности у людей.

При необходимости введения человеку чужеродных антител против столбняка или других возбудителей сначала обязательно делают кожную пробу инъекцией небольшого количества антигена. Если через час участок кожи не воспалится, если реакции нет, значит, нет повышенной чувствительности и можно ввести столько сыроворотки, сколько нужно. Так же для каждого человека

определяют спектр вредных из-за повышенного реагирования антибиотиков.

Но что делать, если повышенная реакция есть, а вводить антиген все-таки необходимо? Морская свинка помогла найти ответ и на этот вопрос. Степень тяжести развития шока прямо пропорционально зависит от количества введенного антигена. Доктор Зигель писал в уже цитированной статье: «Если вместо дозы, вызывающей сильный шок, ввести ничтожное количество антигена, то у морских свинок наблюдается только повышение температуры». Самое интересное заключается в том, что вскоре после введения такой дозы у животных вместо повышенной чувствительности развивается состояние полной нечувствительности. Можно вводить тот же антиген в любых дозах, и никакого шока не будет. Так и делают. Лекарство вводится, и беды нет.

Советский ученый академик АМН СССР Лев Александрович Зильбер успешно использовал эту закономерность как метод доказательства появления новых антигенов в опухолях. Морскую свинку иммунизировали смесью антигенов опухолевой ткани. Развивалось состояние повышенной чувствительности ко всем антигенам, имеющимся в смеси. Затем животному вводили небольшое количество растертых клеток нормального органа. Развивалась потеря чувствительности ко всем антигенам, общим для первой и второй инъекции. И наконец, в третий раз вновь вводили большую дозу растертых клеток опухоли. Если в опухоли есть только те антигены, что и в нормальной ткани, никакой реакции не будет. Но если в ней имеются дополнительные антигены, свинка ответит на третье введение анафилактическим шоком. Оказалось, что в опытах почти со всеми опухолями третья инъекция приводит к шоку. Так впервые было доказано появление новых антигенов в различных опухолях человека и животных.

Вот еще один выход в практику. Правда, на этот раз не в практику лечения, а в практику эксперимента. Работы Зильбера значительно стимулировали изучение иммунологических взаимоотношений организма и опухоли. Сейчас это большой раздел онкологии.

Вывод? Нет исследований, не имеющих практического значения. Если же заниматься только прикладными исследованиями, то, как сказал один мудрый человек, наступит время, когда прикладывать будет нечего.

Анафилаксия — искусственная реакция, вызываемая вмешательством человека. Без его вмешательства она в природе не наблюдается. Но в дальнейшем было выяснено, что существует большая группа заболеваний, механизм развития которых очень сходен с механизмом анафилаксии. Это аллергии.

Астма и сенная лихорадка, крапивница и мигрень, аллергический насморк и некоторые поражения почек — результат повышенного реагирования отдельных людей на определенные антигены, которыми могут быть пыльца растений, шерсть животных, комнатная пыль, лекарства, искусственные красители, стиральные порошки и некоторые другие (для каждого больного свои) вещества. Аллергия — это уже не искусственно вызванная реакция, а болезнь, обусловленная наследственными особенностями иммунологической реакции отдельных людей. Многие больные не знают, какие вещества являются причиной их страдания. Изучение анафилаксии открыло способы установления вредных для конкретного больного веществ. Та же кожная проба с разными подозреваемыми антигенами помогает установить, что вызывает болезнь у данного человека. Зная причину, легче бороться с заболеванием.

Повышенной чувствительностью к некоторым веществам страдают миллионы людей. Слово «аллергия» впервые стал употреблять для обозначения таких болезней австрийский педиатр Пирке. (Мы уже встречались с его именем — помните реакцию Пирке?) Аллергические болезни, как теперь установлено, давным-давно знакомы человечеству. Совсем древние тексты рассказывают, например, что брат царицы Древнего Египта красавицы Нефертити умер от укуса пчелы. Пчелы кусали множество людей и в далеком-далеком прошлом и в наше время, но аллергическая реакция на пчелиный яд бывает у единиц. К их числу принадлежал, видимо, и бедный родственник Нефертити. Иероглифическое описание этой истории, может быть, — первая документальная регистрация случая анафилактического шока.

В 1967 году японские ученые супруги Имзака и шведский исследователь Иоханссон обнаружили, что аллергии развиваются при участии не совсем обычных антител. Такие особые антитела есть только у тех людей, у которых возможно это заболевание. Вот вам и тест на опасность аллергии у человека.. В Советском

Союзе проблемы аллергии уже давно и плодотворно разрабатываются академиком АМН СССР А. Д. Адо и его учениками.

Из уже сказанного видно, что иммунитет далеко не всегда борется с болезнью, бывает, что он сам служит причиной недуга. К сожалению, перечень патологических проявлений деятельности иммунных сил не ограничивается анафилаксией и аллергиями. Существует еще большая группа так называемых аутоиммунных болезней, причина которых — появление в организме антител к собственным антигенам.

Иммунитет начинает бить по своим — когда это бывает? Во-первых, в тех случаях, когда под влиянием инфекционных, токсических, химических лекарственных или физических агентов происходит изменение антигенных свойств собственных тканей. Такова, по-видимому, природа иммунологических осложнений после ожогов и при ревматизме. Вторая возможная причина аутоиммунных болезней подсказана клонально-селекционной теорией Бернета. Как уже говорилось, по его концепции происходит постоянная выбраковка клонов лимфоидных клеток, способных реагировать на собственные антигены. Нарушение этого процесса может привести к появлению «запрещенных клонов», ведущих «иммунную агрессию» путем выработки аутоантител против нормальных клеток и тканей. Армия поворачивает оружие против мирных жителей своей страны. Лечение должно быть направлено на специфическое подавление, уничтожение взбунтовавшихся солдат.

Такие представления, как и необходимость трансплантировать чужеродные органы, ставят перед иммунологами уже принципиально новые задачи: не стимулировать, а избирательно подавлять иммунные силы организма.

Эволюционное возникновение армии иммунитета у высших организмов, с одной стороны, значительно усилило их в борьбе с микробами, а с другой — породило опасность иммунопатологий. Если у вас на кухне газовая плита — это очень удобно. Чиркнул спичкой, повернул выключатель — и через пять минут вода закипела. Ни трубы, ни дыма, ни дров не нужно. Но если что-то сломается, газ — это опасно. Электричество тоже очень хорошо! Но ведь может и ударить! Все приобретения имеют теневую сторону.

ПОЧЕМУ ИВАН ИВАНОВИЧ НЕ ПОХОЖ НА ИВАНА НИКИФОРОВИЧА

Помните у Н. В. Гоголя: «Иван Иванович худощав и высокого роста; Иван Никифорович немного ниже, но зато распространяется в толщину. Голова Ивана Ивановича похожа на редьку хвостом вниз; голова Ивана Никифоровича на редьку хвостом вверх». И так далее, и так далее... Не только люди, но и любые особи даже одного вида по многим признакам различаются между собой.

Организм отличает свою ткань от чужой, свои антигены от чужих. Иммунологи создали стройные теории, объясняющие механизм распознавания своих и чужих антигенов системой иммунитета. Но почему антигены разных особей отличаются друг от друга? Это еще легко укладывается в голову, когда речь идет о человеке и микробах — совсем разные организмы. Но если донором и реципиентом являются два человека, две мыши, почему их ткани состоят из разных антигенов?

В 1905 году молодой Алексис Каррель, окончивший медицинский факультет Лионского университета и получивший в 1900 году степень доктора медицины за разработку сосудистого шва (эта работа и создание Каррелем метода культивирования вне организма органов и тканей позже были оценены Нобелевской премией), впервые сумел приживить полностью отделенную ногу собаки. Ей ее же ногу... Многократно он пытался потом пересадить ногу одной собаки другой — и безуспешно. В 1910 году Каррель написал в своей статье: «Коль скоро орган, извлеченный из животного и реплантированный ему же посредством определенной техники, продолжает нормально функционировать и коль скоро этот орган прекращает функционировать, если он трансплантирован другому животному посредством той же самой техники, физиологические расстройства не могут быть следствием хирургических факторов. Изменения, которым подвергается орган, могут быть вызваны влиянием хозяина, то есть биологическими факторами».

Вот видите, как прозорливо (еще тогда!) этот талантливейший человек со всей определенностью заявил, что камень преткновения пересадок органов заключается не в степени хирургического мастерства, а во влиянии на

чужеродный трансплантат организменных систем реципиента. Но чтобы существование такого влияния объяснить материалистически (а как еще это может делать современный ученый?), нужно допустить, что органы разных особей при всем внешнем сходстве явно отличаются друг от друга. Чем же?

При слиянии двух половых клеток — мужского сперматозоида и женской яйцеклетки — образуется первая клетка нового человека, в которой уже имеются «чертежи», программа будущего организма, обеспечивающая развитие именно человека, а не мышонка, не лягушки и не неведомой зверюшки.

Вопросы, что представляет собой наследственная программа и как она реализуется при развитии организма, изучаются особой наукой о наследственности — генетикой. Эта наука еще моложе иммунологии: ее активное развитие началось лишь в 1900 году. А теперь генетикам понятно, что в наследственной программе предусмотрены и «мамины глаза» и «папина ямка на подбородке» и, что важно для нашего рассказа, в наследственной программе оплодотворенной яйцеклетки определено биологическое своеобразие набора молекул, из которых будут состоять ткани будущего организма.

С некоторых пор понятие «информация» стало очень употребительным. Информацией обмениваются, ее передают, сообщают, ее не хватает, ее становится слишком много... Слово это означает сообщение, осведомление, сумму сведений о чем-нибудь. Родители через половые клетки передают своему потомству генетическую информацию — наследственную программу строения организма, его характерных признаков и особенностей.

Программа развития признака и сам признак — вещи разные. Так, в программе (радиосхеме) вашего телевизора нигде не отмечено, что цоколь кинескопа должен торчать из корпуса или что при включении в соседней комнате пылесоса будет треск и нарушение изображения. Однако и тот и другой признаки вашего «окна в миры» следуют из его радиосхемы. Так и в схеме-программе человеческого организма нет, конечно, никаких заготовок глаз, никакой походки, но есть точные «чертежи» всех белковых молекул организма, а уж состав и соотношение этих молекул обеспечивают тот или иной цвет глаз, ту или иную осанку или, например, определенную форму носа.

Почему программируется именно строение белковых молекул? Органические вещества, из которых состоят организмы,— это белки, жиры, углеводы (крахмал, сахар) и нуклеиновые кислоты. Разнообразие жиров и углеводов в организме сравнительно невелико, молекулы жиров и углеводов разных людей сходны или одинаковы. Не так обстоит дело с белками. Во-первых, разнообразие их почти бесконечно: существуют по крайней мере десятки тысяч различно построенных белковых молекул.

Дело в том, что белковая молекула представляет собой нить, состоящую из соединенных друг с другом сравнительно небольших молекул-аминокислот. Одна белковая молекула состоит из нескольких сотен аминокислот. Аминокислоты бывают 20 сортов, причем при замене или перестановке даже одной аминокислоты получается уже новая молекула белка.

Для иллюстрации обычно используется такой пример: пусть вы набираете нитку бус, положим, из 300 бусинок, а бусинки 20 сортов, каждый сорт своеобразен, отличается от других или по цвету, или по форме, или по размеру; вы можете набрать как 300 одинаковых бусинок, так и использовать 5, 10 или все 20 их сортов; можете взять больше красных или розовых, круглых или продолговатых, а можете взять всех сортов примерно поровну; можно нанизывать одинаковые бусинки подряд или чередовать их по какому-нибудь принципу — все варианты нитки бус из 20 сортов бусинок будут моделями вариантов белковой молекулы из 300 аминокислот 20 типов.

Знаете, сколько таких вариантов? Число можно определить. Поскольку вы вольны собрать нитку из каждого сорта бусинок в отдельности, то, значит, общее число бусинок, участвующих в игре, будет равно $300 \times 20 = 6000$. А теперь, руководствуясь формулой школьной алгебры, остается определить число возможных размещений из $m = 6000$ по $n = 300$. Формула такова:

$$A_m^n = m(m-1)(m-2), \dots, [m-(n-1)].$$

Применительно к нашему случаю она принимает следующий конкретный вид:

$$A_{6000}^{300} = 6000 \times 5999 \times 5998 \times 5997, \dots, 5701.$$

В этом произведении 300 членов, из которых самый меньший равен 5701. Я не берусь написать конкретное число возможных размещений хотя бы потому, что оно состоит более чем из тысячи цифр. Только степенное изображение искомого числа позволяет представить его величину: что-то около десяти в миллионной степени вариантов.

Самое важное заключается в том, что под стать структурному разнообразию белковых молекул и их функциональное разнообразие: несколько десятков, а может быть, и сотен сортов белков служат строительным материалом тканей организма, входят в состав стенок и мембран клеток; специальный белок — гемоглобин, находящийся в эритроцитах крови, переносит кислород от легких к тканям.

Особенно разнообразны белки-ферменты, биологические катализаторы, которые способны сильно увеличивать скорость химических реакций. Ферменты принимают участие почти во всех процессах, происходящих в организме. Переваривание пищи — дело пищеварительных ферментов, причем обязанности между ними строго распределены; одни расщепляют белки мяса, другие жиры, а третьи белки молока. Бывает даже особый наследственный дефект — отсутствует в организме белок-фермент, расщепляющий молоко, и человеку с таким дефектом всю жизнь недоступно молоко, в том числе и молоко матери. Более смуглый цвет кожи или, наоборот, совершенно белая кожа, белые волосы, альбинизм, — это тоже результат различной активности определенных ферментов или их полного отсутствия.

Многочисленная армия ферментов обеспечивает превращение энергии в организме, синтез гормонов, жиров, углеводов и самих белков. В конце концов, если использовать арсенал современных средств генетики и биохимии для изучения отличия греческого с горбинкой носа от русского картошкой, то скорее всего окажется, что причиной столь резких колебаний в форме этого необходимого и украшающего лицо органа является разный набор или разное строение определенных ферментов. «И тело червя и лицо человека следует рассматривать как результат химических реакций...» — говорит известный американский ученый Шеррингтон, а каждая химическая реакция в организме протекает при участии определенного фермента.

Перечисляя типы органических веществ, я упомянул нуклеиновые кислоты — это и есть чертежи организма. Нуклеиновые — значит ядерные, и называются они так потому, что впервые были обнаружены в ядре клетки. Молекулы нуклеиновых кислот еще больше белковых молекул, еще длиннее, но так же, как и белки, имеют нитчатую структуру. Их тоже можно сравнивать с ниткой бус, только нитка будет длиннее и будет состоять не из 20 сортов бусинок, как при моделировании молекул белка, а всего из четырех типов бусинок, соответствующих четырем сортам «кирпичиков», из которых состоит нуклеиновая кислота.

Типов нуклеиновых кислот несколько, и все они принимают участие в реализации, использовании наследственной информации, но веществом, которое находится в ядрах половых клеток, передается от родителей детям и представляет собой «сумму чертежей» для строительства белковых молекул организма, является дезоксирибонуклеиновая кислота. Ее кратко называют ДНК.

Генетическая информация закодирована в каждой клетке в гигантских молекулах ДНК. Если в клетке идет синтез какого-то белка, то на том участке ДНК, где закодирована структура белка, строится его зеркальная копия — молекула информационной РНК. Последняя выходит из ядра клетки в ее цитоплазму, где с помощью особых образований — рибосом — в полном соответствии со строением (последовательностью нуклеотидов) этой РНК собирается из аминокислот молекула белка. Таким образом, информация в клетке передается всегда в следующем порядке: хранилище генетической информации молекула наследственного вещества ДНК — молекула-посредник РНК — белок. Это положение считалось незыблемым и даже получило название центральной догмы молекулярной генетики.

Разные участки ДНК кодируют разные белки. В ядре каждой клетки в ДНК записано строение всех белков данного организма. В научно-фантастических произведениях путешественники обычно берут с собой в космические корабли не книги, не магнитофонные ленты, а кристаллы, хранящие в себе целые библиотеки. Природа давно обогнала фантазию: пучок нитей ДНК, занимающий 24 мм³, может содержать всю биологическую информацию о строении всех людей земного шара!

Если путем какого-нибудь воздействия (радиация,

особые химические вещества) удастся изменить порядок оснований в молекуле ДНК, например заменить одно на другое, то, как правило, появится соответствующее изменение, замена в молекуле белка, кодируемой этим участком ДНК.

Изменения в ДНК возникают и естественным путем в результате действия земного фона радиации, нарушения обмена веществ в организме и просто из-за ошибок при удвоении молекулы перед делением клетки. Возникшее изменение ДНК (мутация) передается дочерним клеткам, получившимся от деления той материнской клетки, в которой это изменение ДНК произошло. Если клетка, содержащая измененную ДНК, даст начало половой, то при оплодотворении оно будет передано в первую клетку нового организма и, следовательно, во всех клетках этого развивающегося организма окажется соответствующее изменение ДНК — будет вырабатываться измененный белок. Изменение белка может сказаться на его функции, а может и не сказаться или лишь незначительно изменить ее.

В первом случае следствием мутации может быть приобретение эволюционного преимущества или, напротив, болезнь или даже смерть организма, но так бывает не всегда: Биохимикам известно, что активные центры (участки, обеспечивающие основную функцию фермента) белковых молекул сравнительно невелики (10—20 аминокислотных остатков). Следовательно, можно думать, что большая часть мутаций, вызывающих выпадение, вставку или замену одной-двух аминокислот, будет безвредна для организма. Человек, у которого во всех клетках синтезируется несколько измененный, но нормально функционирующий белок, не пострадает от этого изменения и, более того, передаст программу измененного белка своему потомству. Значит, и этот человек и его дети, внуки, правнуки будут отличаться от всех людей одним изменением одного белка. Число белков в организме чрезвычайно велико. Мутации возникают постоянно и передаются по наследству, поэтому в организме каждого из нас — огромное количество разнообразных белковых молекул, возникших благодаря мутации в половых клетках наших предков. Часть из этих мутаций произошла так давно, что стала общей для больших групп людей; другие группы мутаций встречаются только в отдельных семьях.

Каждый человеческий набор белков (сумма всех сортов белковых молекул одного человека) может обеспечивать нормальные функции организма: такое же здоровье, как и у миллионов других людей, такое же физическое развитие, нормальный рост, вес, умственные способности, то есть по всем главным физиологическим показателям любой человек подобен многим другим и даже, к примеру, может быть на многих очень похож внешне, но на молекулярном — белковом — уровне оп все равно представляет собой совершенно своеобразную неповторимую индивидуальность.

Мутации постоянно увеличивают разнообразие белковых молекул.

«Неудачные варианты» погибают вместе со своими владельцами, «удачные» подхватываются естественным отбором, обеспечивают эволюционное развитие живых существ и вместе с нейтральными, не полезными и не вредными, вносят свой вклад в индивидуальность организмов.

Но это еще не все. До сих пор я обходил молчанием еще один чрезвычайно существенный момент в создании уникальности каждого живого существа. Речь идет о том, что в образовании нового организма принимают участие клетки двух родителей, двух неповторимых индивидуальностей. Дочка никогда не будет совсем «вылитая мама», потому что половина ДНКовых программ в ее клетках — копии отцовских.

Каждый человек получает по набору ДНКовых «чертежей» и от папы, и от мамы. А в каждой клетке, в ее ядре, так и содержится по двойному набору комплектов ДНК. При делении клетки каждая дочерняя клетка получает такой же двойной комплект чертежей, какой был в материнской. Так бывает почти во всех случаях. Исключение — образование половых клеток. В этот момент происходит особое клеточное деление, в результате которого при образовании яйцеклеток в женском организме и спермиев в мужском в половую клетку попадает только один набор чертежей.

Смысл этого понятен, так как при оплодотворении во время слияния яйцеклетки и сперматозоида происходит восстановление двойного комплекта ДНК. Развиваясь, организм в одних случаях использует материнские чертежи — белки строятся по ДНКовым молекулам, копиям с материнского образца, в других случаях — с отцовско-

го, а часть белков строится и на тех и на других ДНК-овых матрицах. Это имеет глубокий биологический смысл: во-первых, двойной набор ДНК повышает запас прочности, надежности чертежей: недостатки одного набора покрываются достоинствами другого, и наоборот; во-вторых, ребенок всегда получает комбинацию родительских качеств, а с интересующей нас точки зрения и новую своеобразную комбинацию вариантов белковых молекул.

Конечно, все приведенные рассуждения касаются не только человека; они верны для любого вида организмов. Чем ближе виды и группы животных по происхождению, тем меньше их молекулярные различия. Так, внутри небольшой группы лабораторных мышей, много поколений скрещивающихся только друг с другом и имеющих общих и дедушек, и бабушек, прапрабабушек и прапрапра... родителей, молекулярные различия значительно меньше, чем между двумя мышами, пойманными в подвалах двух разных зернохранилищ. Еще больше различия в строении белковых молекул мыши и крысы. В свою очередь, они меньше, чем у мыши и лягушки или крысы и лягушки.

В лабораториях специально разводят линии мышей, используя близкородственное скрещивание. Берется пара мышей, в их потомстве в качестве следующих родителей берутся родные брат и сестра, в следующем поколении — то же самое и т. д. В результате через несколько десятков поколений различия между мышами на уровне белковых молекул очень малы, они почти отсутствуют. Такие мыши называются линейными. В иммунологии, особенно при изучении законов совместимости и несовместимости тканей, они сыграли выдающуюся роль.

Мышь — любимый объект иммунологов. И дело здесь не только в том, что не возникает больших проблем, если для эксперимента требуется 5, 10 или 200 животных. Хотя и это важно: представьте себе лабораторию, в которой 20 сотрудников, и каждый из них ежемесячно ставит опыты с участием 200 животных (обычная вещь для иммунолога или онколога). Если эти животные — мыши, то для их содержания достаточно четырех-пяти комнат.

А если, например, собаки? Четыре тысячи собак — это уже населенный пункт, заслуживающий упоминания на карте областного масштаба. Я уж не говорю о том,

что для ежемесячного содержания четырех тысяч мышей, используемых в опытах, достаточно всего трех-четырёх человек.

Главное достоинство мышей как объекта для экспериментального изучения — существование у них генетически однородных линий. Ведь именно это помогло, в частности, установить законы трансплантационного иммунитета. Кстати, необходимость получения однородных линий была осмыслена как раз при решении проблемы трансплантаций, правда не нормальных тканей, а опухолей. Но интересно, что первую линию мышей получили люди, весьма далекие от науки.

...Давным-давно в некотором царстве, в некотором государстве — в Японии — появились чудаки, любители-мышеводы. Эти чудаки разводили мышей не для экспериментов, не для дела, а просто так, для удовольствия. Особенно ценили они мышей, которые умели «танцевать». Нет, это не были специально дрессированные животные. Они танцевали сами по себе, кружились и вальсировали, даже если на них никто не смотрел и никто не давал им кусочки сала.

Первая такая мышка неожиданно появилась в поместье у нормальной матери, среди абсолютно немзыкальных братьев и сестер. Дети ее тоже были серыми и совершенно бесталанными. Но вот среди ее внуков, родившихся от скрещивания детей друг с другом, опять появились танцоры. И потом наблюдательные любители заметили, что в потомстве все дети танцующих пап и мам время от времени кружатся на месте.

Коллекционеров сближает одна общая черта — они очень любят необычное, редкое: редкие монеты, редкие марки, редкие предметы... Поэтому японские коллекционеры мышей, конечно, не дали погибнуть роду «мышинных гениев». Но для этого необходимо было скрещивать танцующих мышей только с танцующими. При скрещивании танцующей мыши с нормальной особью рождались нормальные дети. Поэтому много лет танцующие мыши разводились путем близкородственных скрещиваний, а ведь именно это и есть способ получения однородных линий.

Позже, уже в наше время, танцующие мыши были специально изучены для выяснения вопроса, почему же они танцуют. Оказалось, что у таких зверьков в результате мутации изменено строение той части наследствен-

ной программы, которая контролирует развитие вестибулярного аппарата — органа равновесия. Если эта мутация есть только в одной программе, мышь нормальная, потому что вторая программа обеспечивает нормальное развитие органа. При скрещивании танцующей мыши с обычной у детей одна программа с поломкой, а вторая целая и мыши нормальны. И только при скрещивании двух танцующих мышей все дети получают по две мутантные программы, и все танцуют.

Японские мышеводы, конечно, не знали всего этого, по тем не менее вывели линию. То, что мыши этой линии танцевали, для иммунологов не имело никакого значения. Вообще японские мыши могли бы и не сделать никакого вклада в науку, если бы у одной из них не возникла опухоль. Злокачественные опухоли бывают у всех животных, но очень редко. У обычных лабораторных мышей, у морских свинок, у собак опухоли возникают у одной особи на тысячу или в лучшем (для экспериментатора) случае на сто особей.

Для онкологов нужно много опухолевых животных. Сейчас они имеют уже десятки специально выведенных высокоракковых линий мышей. Есть линии, в которых у всех самок к определенному возрасту развиваются опухоли молочных желез, в других линиях у всех животных возникают опухоли легких, в третьих — рак крови. Онкологи изучают таких мышей, ищут причины развития опухолей, пробуют различные лекарства и способы лечения. Поскольку высокоракковые линии получены чисто генетическими методами — отбором и близкородственным разведением, онкологи вместе с генетиками пытаются разобраться, чем отличаются генетические программы организмов, предрасположенных к возникновению рака, от программ организмов, устойчивых к нему.

Но это все в настоящее время, а вот в конце прошлого века опухолей, возникающих у экспериментальных животных, на «душу» одного исследователя приходилось очень мало. И естественно, предпринимались многочисленные и, как правило, безуспешные попытки трансплантировать каждую возникшую опухоль другим животным. Эрлих, один из пионеров экспериментальной онкологии, пробовал перевить более 1000 естественно возникших опухолей, и только в 14 случаях опухоли росли у нового хозяина.

Вернемся, однако, к опухоли, которая появилась в 1901 году у японской танцующей мыши. Эта опухоль была трансплантирована таким же танцующим мышам и, кроме того, нормальным. У всех танцующих мышей опухоль привилась и стала расти, а у нормальных — отторглась. После этого эксперимента исследователи начали понимать, что для успешной трансплантации необходимо близкое родство донора и реципиента, необходима идентичность наследственных программ и, следовательно, мозаики антигенов их тканей. Были специально выведены разные линии мышей и установлены законы трансплантационного иммунитета, о которых я писал выше.

При трансплантации кожи от донора одной линии к реципиентам других линий всегда наблюдается отторжение. Однако сроки отторжения в разных парах «донор — реципиент» различны. Кожа одного и того же донора у реципиентов одной линии отторгается на 10—14-й день, у животных из другой линии — на 17—20-й день, у мышей третьей разводки — уже только спустя месяц после пересадки. Почему?

Изучение закономерностей отторжения при трансплантациях у линейных мышей в различных комбинациях помогло ответить на этот вопрос.

В 1980 году «за различные аспекты исследования, приведшего к современному пониманию системы генов гистосовместимости человека», трем исследователям была присуждена Нобелевская премия по медицине.

Один из ученых этой группы — Джордж Снелл, профессор Джексоновской лаборатории всемирно известного центра чистопородных животных. С его именем связано выведение многих используемых исследователями всего мира генетически чистых линий мышей. Именно он сформулировал генетические законы совместимости тканей и сумел добыть основные сведения о тонком строении локусов совместимости у мышей.

Исследования Снелла явились убедительным основанием для поиска аналогичной генетической системы контроля трансплантационных антигенов у человека, что и было сделано другим лауреатом 1980 года — Жаном Доссе, профессором Парижского университета, членом многих национальных академий, президентом французского иммунологического общества. Он впервые обнаружил человеческие антигены, приводящие к отторжению

чужеродной ткани, внес решающий вклад в изучение их локализации на разных типах клеток человека.

Третий лауреат — аргентинский ученый Барух Бена-перраф, работающий в Гарвардском университете в США. Он стал известен в научном мире благодаря своим работам по генетическому контролю силы иммунного ответа и строению генов тканевой совместимости.

Присуждение общей премии этим исследователям символично, оно убедительно свидетельствует о прогрессе в сравнительно новой науке иммуногенетике.

Исследования этих трех лауреатов, которые работали не только в разных научных центрах, но и в разных областях биологии, мало перекрывающих друг друга, — это значительный вклад в научную основу трансплантации.

Но началось, повторяю, все с мышей.

Работы иммуногенетиков показали, что в наследственных программах мышей есть по крайней мере 11 участков, которые контролируют синтез антигенов, влияющих на судьбу трансплантата.

Эти участки называют локусами тканевой совместимости, или сокращенно Н-локусами. Некоторые из них у мышей сейчас уже точно локализованы, то есть точно определено, в какой хромосоме и в каком ее месте находится Н-локус. Каждый Н-локус (Н-1, Н-2, Н-3 и т. д.) контролирует синтез целой группы трансплантационных антигенов. Лocus Н-2 называется сильным локусом, потому что при несовпадении донора и реципиента по антигенам этого локуса отторжение происходит наиболее быстро (на 10—14-й день после пересадки).

Но кроме Н-2 локуса, как я уже говорил, есть и другие локусы совместимости: Н-1, Н-3, Н-5 и т. д.

У мышей при совпадении донора и реципиента по главному локусу, но несовпадении по другим отторжение происходит медленнее — на 17—20-й день или даже через несколько месяцев. Было обнаружено также, что у самцов всегда есть дополнительные антигены по сравнению с самками той же линии: пересадки внутри линии от самки к самке, от самца к самцу и от самки к самцу всегда удаются, а вот трансплантация ткани от самца к самке в конце копцов, в одних линиях через месяц, в других — через полгода, заканчивается отторжением.

После пересадки чужеродной ткани в крови реципиента появляются специфические антитела, которые способны реагировать с отдельными чужеродными антигенами,

присутствовавшими в трансплантированных клетках. Путем использования различных сочетаний донора и реципиента удалось получить наборы антител почти ко всем трансплантационным антигенам мышей. Имея такую коллекцию антител, можно еще до пересадки определить, какие антигены содержатся в тканях реципиента и любого донора.

Проведенные исследования, если говорить о пересадках в целом, стали достоянием науки благодаря экспериментальным животным.

Природа едина, и биологические законы, работающие в организме мыши, работают и у человека. Мне приходилось довольно много оперировать мышей, этих незаменимых помощников исследователей, и каждый раз, разрезая кожу спящей под наркозом мышки, я удивлялся тому, что у мышей «все, как у людей»: есть все те же мышцы, что и у человека, на том же месте сердце и там же проходят сосуды. Когда смотришь на этого маленького шерстистого длиннохвостого зверька, трудно поверить, что внутри он так похож на тебя самого!

А вот Питер Кроукфорт в книге «Все о мышах» пишет, что при внимательном рассмотрении и в поведении мышей оказывается много общего с человеческим поведением. Человек давно привык считать себя исключительным созданием природы, но по мере познания других ее произведений он, не без некоторого раздражения или обидного для животных удивления, вынужден признать, что приходится приблизить к своей исключительности то дельфинов, то обезьян, то собак. А сейчас очень интенсивно развиваются исследования по изучению поведения крыс, птиц, мышей, рыб, пчел, муравьев и т. д. и т. д. Что-то они откроют нам! Кажется нелишним напомнить современному человеку давний совет Эразма Дарвина (деда великого Чарлза Дарвина): не кичиться первым местом в биологической таблице о рангах и помнить, что «червь — его родич, а муравей — брат ему...».

Тем не менее ответы на некоторые вопросы можно получить, только изучая самого человека. В частности, это относится к выяснению того, что же чужое в чужом человеческом сердце. Принципы генетического контроля, организации и распределения трансплантационных антигенов у человека и животных одни и те же, но сами антигены разные.

Расшифровка разнообразия человеческих антигенов началась с открытия в 1900 году групп крови у человека.

Переливание крови — это тоже пересадка чужеродной ткани. До первой мировой войны чаще всего эта процедура кончалась трагически, а теперь переливание крови — обычный, совершенно безопасный метод помощи больному в любой больнице. Что же произошло? Научились как-то обрабатывать чужую кровь? Нет. Научились подбирать кровь.

Сравним переливание чужой крови с пересадками чужой ткани. Кожа при первой пересадке отторгалась лишь на второй неделе, а сначала шло нормальное приживание, то есть сначала организм выяснял, своя ткань или чужая, а лишь затем, собрав силы иммунитета, избавлялся от чужеродного вторжения.

После переливания крови наблюдалась иная картина: больной или не имел никаких неприятных ощущений, или сразу же развивалось тяжелое осложнение, нередко приводившее к смерти больного.

«Тайна крови» — есть даже такой фильм об открытии, сделавшем доступным переливание, — была открыта австрийским ученым Карлом Ландштейнером. Он не переливал кровь одного человека другому, а смешивал небольшие количества крови двух людей в пробирке. В одних случаях смесь двух образцов крови выглядела так же, как и каждый из образцов в отдельности, а в других случаях сразу же после смешивания красные кровяные тельца, эритроциты, начинали слипаться друг с другом, образуя большие комплексы.

Стало ясно, что при благополучном переливании кровь донора смешивается с кровью хозяина без склеивания кровяных шариков, а осложнение при переливании наблюдается тогда, когда кровь донора и кровь хозяина несовместима друг с другом и происходит склеивание эритроцитов, которое приводит к закупорке сосудов больного. Карл Ландштейнер разделил кровь всех людей сначала на две, а после дополнительных исследований на четыре группы (0, А, В и АВ). Эритроциты разных групп отличаются антигенами, из которых построены их стенки.

В склеивании эритроцитов оказались повинны антитела. В крови, где эритроциты содержат антиген В, в плазме находятся антитела анти-А, антител анти-В там

нет и быть не может, так как в противном случае они бы склеили собственные эритроциты. В крови, где в эритроцитах есть антиген А, в плазме содержатся антитела анти-В. Ясно, что в крови, где в эритроцитах есть и А- и В-антигены, не может быть в плазме ни антител анти-А, ни антител анти-В. А вот в крови, где нет ни антигена А, ни антигена В, а только антиген 0, наоборот, в плазме есть и антитела анти-А, и антитела анти-В. К антигену 0 антител у человека не бывает.

Переливание будет всегда удачным, если кровь больного и кровь донора будет одной группы. Кроме того, можно вводить в кровь те эритроциты другой группы, против которых в плазме реципиента нет антител: больным, имеющим II (А), III (В) или IV (АВ) группу крови, можно трансплантировать эритроциты первой группы (0); больному с IV группой, у которого в плазме нет антител ни к антигену А, ни к антигену В, ни к антигену 0, можно трансплантировать любые эритроциты, но его собственную кровь человеку с любой другой группой уже переливать нельзя. В то же время в кровь первой группы можно вводить эритроциты только первой группы. Следовательно, в смысле переливания крови мы имеем налицо явное биологическое неравенство.

Исследования, начатые в начале века Карлом Ландштейнером, превратились в целый раздел науки — иммуногематологию. К настоящему времени хорошо изучено уже 15 систем эритроцитарных антигенов. Система АВ0 — одна из них. В ней, как я уже сказал, три антигена. А всего 15 систем объединяют более 70 эритроцитарных антигенов. Но лишь к антигенам А и В существуют в крови естественные антитела анти-А и анти-В. Поэтому даже первое появление в крови антигенов этой системы, где уже есть соответствующие антитела к ним,

ABO	MN	Ss	Резус		Льюис	Келл-Келлано	Даффи	Лютеран Рr	Кидд	Джей	
ABO	M	S	D	C = E	Le ^a	K	Fy ^a	Lu ^a	P	Jk ^a	Tj ^a
ABO	N	s	d	c e	Le ^b	k	Fy ^b	Lu ^b	P	Jk ^b	Tj ^b

Основные антигены человеческих эритроцитов и их системы

сразу же приводит к конфликту. Если же донор подобран так, что при переливании не встречаются одноименные антиген и антитело, конфликта при первой встрече нет, но это не значит, что организм не замечает остальных чужеродных антигенов. Происходит такое же «знакомство» организма с ними, как и при первой трансплантации кожи или прививке. Такая иммунизация вызывает появление антител, способных специфически соединяться с тем и только с тем антигеном, который был введен при иммунизации. Но при первом введении антигена — в разбираемом случае при первом переливании крови — таких антител еще нет. Они появляются через некоторое время, и количество их нарастает постепенно, так что чужая кровь успевает оказать свое благотворное действие на больного.

Для вторичного переливания кровь этого же донора уже не подходит. Нужно искать нового донора.

Группы крови учитываются не только при переливании. Зная антигены эритроцитов человека и законы их наследования, можно установить вероятные антигены его родителей и детей.

Набор антигенов в тканях ребенка определяется наследственной программой, которую принесли половые клетки его родителей. Зная группы крови родителей, можно сказать, какими могут быть группы крови у их детей.

Если один из родителей имеет первую группу крови (антиген 0), а второй — четвертую группу (антигены А и В), то у ребенка может быть или вторая группа крови (антигены А и 0), или третья группа (антигены В и 0), но не может быть ни первой, ни четвертой группы. При наличии первой группы крови в эритроцитах человека содержится только антиген 0, а в нашем случае ребенок обязательно унаследует от второго родителя или А-, или В-антиген, но только один из них.

В каждой клетке организма две ДНК-программы — одна от отца, другая от матери. На группу крови потомка работают обе программы. Отсюда ясно, что и четвертая группа крови у ребенка невозможна: ведь для нее необходимы и А- и В-антигены, а у малыша одним из двух возможных антигенов обязательно будет антиген 0.

Видите, определив группу крови папы и мамы, можно сказать, какая группа крови возможна у ребенка, а какая нет.

Наследование групп крови настолько закономерно, что оно учитывается в спорных случаях для установления прямого родства. Причем в этом случае, конечно, используется не только система групп крови с антигенами АВ0, но также и другие системы. Напомню, что таких систем известно уже 15. Этого числа достаточно или почти достаточно для того, чтобы охарактеризовать антигенное своеобразие эритроцитов каждого человека. По системам АВ0 люди делятся на четыре группы: I (0), II (A), III (B) и IV (AB). Но вторая и третья группы сложные, ко второй относятся и люди только с антигеном А, и те, у которых два антигена в эритроцитах: А и В. Аналогично можно разделить на две подгруппы и третью группу, причем у судебных медиков есть методы, позволяющие это сделать. Значит, теперь всех людей уже можно разделить на шесть групп. Дальше могут быть сделаны анализы еще по одной системе групп крови. Например, легко определяется группа крови по системе MN. В эритроцитах может быть или антиген М, или N, или сразу оба, то есть по системе MN люди делятся на три группы. Итого шесть групп по системе АВ0 да три по системе MN, значит, людей можно разделить уже на 18 групп. Умножать числа, а не складывать нужно потому, что разные системы групп крови наследуются независимо, и, следовательно, все люди с первой группой крови по системе АВ0 делятся на три группы по системе М, все люди со второй группой — тоже и т. д.

Добавим анализ крови еще по одной системе, пусть тоже с тремя возможными группами, и общее число групп людей, различающихся хотя бы по одному антигену, будет равно 54 ($18 \times 3 = 54$). Предоставляю читателю самому подсчитывать, на сколько групп можно разделить людей, используя анализ по всем 15 системам групп крови, исходя из того, что в среднем в каждой системе по три группы крови.

Думаю, теперь понятно, почему кровь преступника, найденная на месте преступления, часто служит важной уликой в руках следствия. Но группы крови используются юристами не только для доказательства вины обвиняемого.

Если группа крови ребенка по пяти—восемью системам соответствует той, которую можно теоретически вывести, зная кровь предполагаемых родителей, вероят-

ность того, что это их ребенок, резко возрастает, а при использовании и других генетических тестов приближается к 100 процентам.

Наверное, не нужно особо доказывать жизненность ситуаций, когда требуется установление прямого родства. Не касаясь всем известных трагических (и в этом отношении тоже) последствий войны, приведу три примера: один — редкий, другой — не очень редкий и третий — из литературы.

Сначала редкий. Предположим, в родильном доме возникло подозрение, что перепутаны два ребенка Витя и Саша. Группы крови матерей Ивановой и Петровой известны: у Ивановой — группа крови АВ (по системе АВ0) и М (по системе MN); у Петровой соответственно А и MN. Ивановы назвали ребенка Витей, Петровы — Сашей. В роддоме есть два мальчика: у первого группа крови АВ и MN, у второго А и N. Кто Витя, а кто Саша? Для решения задачи в данном случае даже не обязательно знать группу крови отцов. Ясно, что у мамы Ивановой не может быть ребенка с группой крови N. Поэтому второй ребенок — не Витя.

Пример второй, к сожалению, более жизненный. В законе о браке есть параграф, утверждающий, что в некоторых случаях женщина может требовать судебно-медицинского установления того факта, что некто X является отцом ее ребенка и должен выполнять соответствующие обязанности по его обеспечению. X отрицает свое отцовство. К какому выводу должен прийти суд? Не буду конкретизировать данный пример, сообщая, какие группы крови могут быть у матери, у ребенка и у гражданина X. Я думаю, читателю ясно, что если по группам крови матери и отца можно установить возможные и исключающиеся антигены групп крови у ребенка, то и по группам крови матери и ребенка можно определить возможные и исключающиеся группы крови отца. Попадут антигены гражданина X в разряд исключающихся в данном случае — иск к нему можно аннулировать, не попадут — ему придется или привести веские доказательства своей непричастности к рождению ребенка, или же признать отцовство.

И наконец пример третий, литературный. А вернее даже — кинематографический. Наверное, многие читатели (они же кинозрители) помнят фильм «Брак по-итальянски» с Софи Лорен и Марчелло Мастоияни в

главных ролях. Так вот, с точки зрения иммунолога в сценарии есть существенный просчет: не может быть, чтобы такой энергичный человек, как главный герой, живя в наше время, не смог бы определить, кто из троих молодых людей его сын. Ведь для этого понадобилось бы только взять по капле крови от всех участников событий и пригласить судмедэксперта... Но, кажется, это был тот редкий случай, когда неведение оказалось для всех только полезным...

Разберем еще один без всяких криминальных оттенков пример, когда несовпадение по группам крови отца и матери может привести к беде.

В 1940 году обнаружено, что у всех обезьян рода резус в эритроцитах есть особый антиген, который также содержится в эритроцитах части людей. Таких людей процентов около 85; у остальных 15 процентов этого антигена нет. Соответственно люди делятся на резус-положительных (Rh^+) и резус-отрицательных (Rh^-). Если вступающие в брак молодые люди оба резус-положительны или оба резус-отрицательны, никакой опасности со стороны иммунитета для их будущих детей не предвидится. Также нет ничего страшного, если мужчина Rh^- , а женщина Rh^+ . Вообще резус-положительные женщины могут быть спокойны: независимо от группы крови отца их ребенку опасность не угрожает.

Знаком «Внимание!» в женской консультации для врача отмечена резус-отрицательная группа крови будущей мамы. В этом случае необходим анализ крови мужа, и, если его кровь резус-положительная (а вероятность этого 85 процентов), нужно особое медицинское наблюдение за беременностью. Дело в том, что в резус-отрицательном организме женщины может развиваться резус-положительный ребенок. Другими словами, в организме, для которого антиген резус чужой, будет развиваться плод с чужеродным антигеном. Если это первое знакомство женского организма с резус-антигеном (первая беременность), то для первого ребенка опасности нет. Ребенок родится прежде, чем начнутся иммунологические осложнения. Во время самой беременности не происходит иммунизации материнского организма, кровь матери и плода не смешивается, существует особый барьер, разделяющий их сосуды. Однако при родах эритроциты ребенка попадают в организм матери, происходит иммунизация и начинают вырабатываться анти-

тела против резус-антигена, образуется иммунитет против чужеродного антигена. Если второй ребенок также будет резус-положительным, то антитела матери, которые в отличие от клеток проходят через все барьеры, проникнут в кровь плода и будут разрушать его эритроциты. Часто в таких случаях врачам приходится заменять только что родившемуся ребенку всю его кровь с вредными материнскими антителами на кровь той же группы от здорового донора.

В последние годы медики многих стран стали использовать для профилактики осложнений при второй и последующих беременностях у резус-отрицательных женщин весьма неожиданное средство... те самые антирезусные антитела, которые и вызывают эти осложнения. Резус-отрицательной матери сразу же после родов вводят заранее приготовленные антитела против эритроцитов, несущих резус-антиген. Эти антитела быстро уничтожают все попавшие в организм матери эритроциты ребенка, сами антитела тоже со временем разрушаются, и не успевает произойти иммунизация организма, а значит, нет и последующей выработки антител. Вот уж воистину клин клином выбивают!

При решении вопроса о природе чужеродных антигенов первое подозрение как на виновника отторжения трансплантатов пало, естественно, на уже известные эритроцитные антигены. Стали у людей подбирать донора к реципиенту по принципу максимального совпадения известных эритроцитарных антигенов. Результаты оказались половинчатыми: несовпадение по эритроцитарным антигенам, особенно по резус и АВ0-системам, приводит к ускорению отторжения, однако совпадение даже по 10—12 системам крови не отменяет реакции отторжения. Стало ясно, что существуют какие-то другие, может быть, самые главные системы антигенов, отсутствующие в эритроцитах, но имеющиеся в других тканях, которые, по-видимому, и определяют судьбу трансплантата.

На мышах было показано, что больше всего антигенов есть в лейкоцитах — белых кровяных тельцах. У человека первый из трансплантационных антигенов был открыт в 1958 году, менее чем за 10 лет до первой пересадки сердца. К 1967 году, ко времени знаменитой операции Кристиана Барнарда, уже было известно, что основная генетическая информация, определяющая

наиболее важные антигены гистосовместимости, заключена в одном локусе, сходном, по-видимому, с H-2 локусом мышей. Локус получил название HL-A локуса.

Позже в этом локусе выделили два сублокуса. К первому сейчас относят шесть антигенов, ко второму пять антигенов. Кроме главного HL-A локуса, описано еще несколько независимых от него локусов гистосовместимости, может быть аналогичных H-1, H-3 и другим локусам мышей. Всего уже в различных лабораториях мира у человека выделено и охарактеризовано более 24 самостоятельных антигенов гистосовместимости. Несовпадение донора и реципиента по этим антигенам и определяет в решающей степени силу реакции отторжения чужой ткани у человека.

Как уже должно быть понятно по аналогии с мышами, у разных людей присутствуют не все из этих антигенов. Проведены обширные исследования частоты встречаемости отдельных антигенов гистосовместимости у разных народов. Представлены четкие доказательства, что различные антигены гистосовместимости есть у представителей всех народов всех рас, однако концентрации (частоты) каждого конкретного антигена в разных странах различаются.

Изучение трансплантационных антигенов человека крайне необходимо для решения проблемы трансплантаций и требует объединения усилий ученых всех стран. Создан международный центр, координирующий работу разных исследовательских групп, организующий обмен необходимыми образцами тканей и реагентов.

Прогресс в этой области за последние годы так велик, что позволяет ожидать в самое ближайшее время новых кардинальных успехов. Уже сейчас можно неизмеримо определеннее, чем всего лишь пять лет назад, ответить на вопрос: «Что же чужое в чужом сердце?»

Несколько лет назад можно было сказать только, что это — антигены, и не было никаких представлений о том, какие они, сколько их, где они находятся и как наследуются. Теперь в основном это уже известно. Действительность оказалась не такой мрачной, как можно было ожидать. Ведь посмотрите, разве нельзя было думать, что один человек от другого всегда отличается почти бесконечным числом антигенов, вызывающих реакцию отторжения? Теория вероятностей и сейчас неумолимо утверждает, что в громадной Москве вряд ли есть два

человека, полностью идентичных хотя бы только по одним эритроцитарным антигенам, не говоря уже о совпадении всех антигенов. Но выяснилось, что на итог пересадки влияют не все антигены, а лишь особая их группа, названная поэтому трансплантационными антигенами.

Группа этих антигенов тоже не очень мала, но контролируется всего лишь несколькими генетическими локусами. Причем даже среди этих локусов есть главные и есть второстепенные. Сильные антигены тканевой совместимости у мышей и у человека контролируются всего лишь двумя парами локусов, расположенных рядом в одной хромосоме.

Трансплантационные антигены находятся на поверхности всех содержащих ядро клеток, но не эритроцитов. Биохимическое строение разных антигенов тканевой совместимости сходно. Это сложные соединения молекул белка с углеводами. Доказано, что их антигенная специфичность обуславливается последовательностью аминокислот. Тот факт, что эти антигены находятся на поверхности клеток, по-видимому, и определяет их роль в трансплантационном иммунитете.

Итак, количество сильных локусов совсем невелико, а значит, есть люди, у которых они совпадают. Следовательно, если врачи будут уметь правильно подбирать донора применительно к каждому реципиенту, сила реакции отторжения будет уменьшена в несколько раз. Проблема подбора донора к реципиенту стала одной из самых актуальных в трансплантационной иммунологии.

Предположим, необходимо решить следующую задачу. Есть больной А. Ему необходимо пересадить почку. Донорами могут быть Б, В, Г и Д. У кого из них взять почку для пересадки? У того, в чьих тканях меньше антигенов, чужеродных для реципиента А. А как узнать, кто это? Конечно, если взять по кусочку кожи от предполагаемых доноров Б, В, Г, Д и пересадить реципиенту А, то станет известно, чей антигенный набор более всего сходен с А. Это будет донор, кожа которого отторгнется у А самой последней. Но после этой предварительной процедуры ни Б, ни В, ни Г, ни Д ни в коем случае не могут быть донором почки для больного А. Их ткани у больного А будут отторгаться по ускоренному способу, так же как вторичный трансплантат у мышей.

Значит, прямой метод проб здесь не годится. Не подойдет ли обратный способ: пересадим предполагаемым донорам Б, В, Г и Д по кусочку кожи от реципиента А. Пусть кожа А дольше всего проживет у Д. Говорит ли это о том, что антигенный состав тканей Д ближе к А? К сожалению, не говорит. По результатам этого теста можно только сделать абсолютно правильный вывод о том, что у А меньше чужеродных антигенов для Д, чем для Б, В и Г. Но в то же время у Д по отношению к А может быть больше чужеродных антигенов, чем у тех же Б, В и Г.

Сравнительно недавно было разработано несколько способов подбора совместимых пар «донор — реципиент». Один из них получил название метода смешанных культур лейкоцитов. Было показано, что если смешать белые кровяные тельца двух индивидуумов, то при определенных условиях в таких смешанных культурах начинается интенсивное деление клеток. Степень интенсивности прямо пропорциональна степени различия клеток по трансплантационным антигенам. Так, при совместном культивировании клеток от идентичных близнецов, не различающихся по набору антигенов, относительное количество делящихся клеток равно их числу в культуре одного индивидуума.

Чтобы выбрать донора для реципиента А, нужно согласно этому методу составить смешанные культуры его лейкоцитов с лейкоцитами каждого предполагаемого донора (Б, В, Г и Д). Пробирка, в которой будет меньше всего делящихся клеток, укажет наиболее подходящего (из этих четырех) донора. Недостатки этого теста: 1) при некоторых заболеваниях получаются ложные результаты; 2) метод условен, он не регистрирует конкретные антигены; 3) для получения ответа требуется хоть и не месяц, но все же почти неделя; 4) для постановки реакции требуются живые лейкоциты.

Два последних недостатка очень существенны вот почему. Когда в результате катастрофы появляется возможность взять для пересадки бьющееся сердце, у врачей в резерве бывают считанные минуты, в лучшем случае — часы. При пересадке почки в этом отношении дело обстоит несколько лучше, почку можно пересаживать и от трупа, но тогда не будет живых лейкоцитов.

Сотрудник Чикагского университета Лавендер предлагает: прежде чем производить окончательную пересад-

ку почки от трупа, сначала надо проверить ее. Он подключает паходящуюся в камере с физиологическим раствором почку к кровепосным сосудам руки больного. Уже через 20 секунд после подключения к системе кровообращения пациента испытываемая почка начинает выделять мочу. Через две—три недели, как считает Лавендер, проверенную в работе почку можно окончательно пересадить больному.

Этот метод годится для проверки жизнеспособности почки трупа, но вряд ли он может дать гарантию иммунологической совместимости почки. Две—три недели слишком малый для этого срок. Где же выход? Выход опять указали мыши. Если пересаживать кожу от мыши одной линии к реципиенту другой, кожа, как уже неоднократно говорилось, отторгается, а организм становится иммунным к повторной пересадке. В крови реципиента появляются антитела, которые способны реагировать с отдельными антигенами. В процессе подбора пар «донор — реципиент» удалось в конце концов получить коллекцию антител ко всем трансплантационным антигенам мышей. Имея такую коллекцию, панель, как говорят иммунологи, можно очень быстро установить антигенный состав любого животного или даже трупа мышки. После этого остается только сравнить антигенную характеристику предполагаемого донора с такой характеристикой предполагаемого реципиента. По степени их различий можно надежно предсказать силу реакции отторжения.

Вот если бы так же быстро определять антигенный состав тканей человека! А что? Скоро так и будет. Это и есть выход. Уже сейчас в крупных клиниках, где ведут работы по пересадке органов, составлены папелы антител для человеческих антигенов.

Откуда берутся антитела? В первую очередь от много рожавших женщин. Я уже рассказывал, как при родах происходит иммунизация резус-отрицательного материнского организма резус-положительными эритроцитами ребенка. Появляются антирезусные антитела. При родах мать иммунизируется не только эритроцитами ребенка, но и другими его клетками, несущими трансплантационные антигены. В крови матери появляются антитела против тех антигенов, которых нет в тканях ее собственного организма.

Происходит естественная иммунизация без особой на то воли экспериментатора. Первые роды, первая иммунизация, мало антител; вторые роды, вторая иммунизация, больше антител; третьи роды, еще больше антител и т. д. Многократно рожавшая женщина может быть донором очень ценной сыворотки. Если сыворотка содержит антитела к нескольким трансплантационным антигенам, она называется полиспецифической, если к одному антигену — моноспецифической. Из полиспецифических сывороток можно выделить несколько моноспецифических.

В настоящее время трансплантационные центры всего мира накапливают моноспецифические «стандарты». В этой кропотливой, но очень нужной работе каждый последующий шаг легче предыдущего. Труднее всего было начинать: на одних и тех же клетках, содержащих неизвестные тогда антигены, приходилось «просеивать» тысячи сывороток, объединять их в группы сходного реагирования, давать условное обозначение антигену, который выявляет данная группа сывороток.

Эти первые шаги сделаны во многих лабораториях.

Затем обмен образцами сывороток и клеток, сопоставление их друг с другом, получение моноспецифических стандартов. Имея такие стандарты антител, теперь уже легче искать новые, еще не охарактеризованные антигены и, в свою очередь, получать новые стандарты антител.

Работы ведутся очень интенсивно. Причем, конечно же, энергия исследователей расходуется не только на создание «новых технологий», но и на получение новых фактов, новых знаний... Прогресс в развитии этой области науки недавно отмечен самой авторитетной международной наградой.

Можно ли утверждать, что умение выбрать подходящего донора решит проблему пересадки тканей? Нет, паверное. Подбор донора по всем системам антигенов очень маловероятен. При выборе донора будут учитываться, по-видимому, лишь главные локусы трансплантационных и эритроцитарных антигенов. Насколько это ослабит борьбу организма реципиента против чужеродного, но крайне необходимого ему трансплантата, могут косвенно показать следующие цифры. Почки, трансплантированные от родственных доноров (родители, братья или сестры), функционировали в организме реципиента

больше года в 87 процентах случаев. При использовании почек от неродственных доноров число трансплантатов, функционирующих больше года, составило лишь 42 процента. У родственников во много раз больше вероятность совпадения локусов тканевой совместимости, чем у генетически разных людей.

Таким образом, даже при применении всех современных средств подавления иммунологической реакции реципиента правильный подбор донора может по крайней мере вдвое увеличить успех операции.

Если учесть, что органы для трансплантации берут, как правило, не у родственников, а у трупов, то значение прогресса на пути правильного и быстрого типирования донора и больного трудно переоценить.

И все же как бы быстро и полно ни умели врачи определять антигенный состав организмов, вряд ли удастся подбирать донора к реципиенту или, наоборот, реципиента к донору идеально, по всем антигенным системам. Ставится задача обязательного совпадения главных трансплантационных и эритроцитарных антигенов. А слабые антигены? Ведь против них рано или поздно, но обязательно будет развиваться иммунологическая реакция отторжения. И эту реакцию нужно подавить, обезвредить. Иначе с чужим сердцем будет всегда происходить то, что произошло с сердцем, пересаженным Филиппу Блайбергу профессором Барнардом: за 19 с половиной месяцев новое, молодое и совершенно здоровое сердце стало таким больным, претерпело такие сильные изменения, каких вскрывавший Блайберга многоопытный доктор Томпсон, по его словам, «не видел ни при одном из вскрытий за свою сорокалетнюю практику».

Успех пересадок определяется, как уже говорилось в первой главе этой книги, следующими главными факторами.

Во-первых, хирургическим мастерством, техникой пересадки. Уже неоднократно доказано, что уровень этого мастерства так высок, что обеспечивает успешную операцию трансплантации практически любого органа. Только еще один факт в доказательство: журнал «Химия и жизнь» (1974, № 4) сообщал, ссылаясь на «Ньюс уик» («Новости недели») от 26 ноября 1973 года, что «произведен успешный эксперимент по пересадке головы обезьяны...».

Во-вторых, умением быстро определять, к какому же из возможных реципиентов больше всего подходят ткани данного донора. Об успехах в этой области только что говорилось.

И в-третьих, развитием способов специфического угнетения иммунной реакции реципиента на одни антигены, не затрагивая реакции на другие. Об этом речь в следующей главе.

ВОСПИТАНИЕ ТЕРПИМОСТИ

Если окинуть взглядом все иммунологические феномены, то легко можно подметить одну их общую черту: повышенную реакцию организма на вторичную встречу с антигенами. Второй трансплантат отторгается быстрее первого, вакцинация приводит к усилению защитных сил в борьбе с инфекцией, иммунизация ведет к повышенной чувствительности, вызывающей анафилактическую.

Усиление эффекта после знакомства с антигеном — это настолько закономерная особенность иммунологических явлений, что ее можно использовать для отличия иммунологических реакций от других биологических явлений. Иммунные силы очень негостеприимны, знакомство только раздражает их, делает более агрессивными. Всегда ли? Думали, что всегда. Даже когда встречались с фактами, явно не укладывающимися в такие представления.

В 1945 году американский ученый из Калифорнии Рэй Оуэн обнаружил, что у родившихся телят-близнецов в крови каждого иногда бывают эритроциты и того и другого теленка. В организме чужие клетки (эритроциты) — и никакой иммунологической реакции!

Чтобы подробно остановиться на этом открытии, нужно сначала рассказать о том, какие бывают близнецы.

Два события в организме матери могут привести к рождению близнецов. Первое: в яичниках созрела не одна яйцеклетка, как обычно происходит, а две, и они были оплодотворены разными сперматозоидами, то есть две разные яйцеклетки матери слились с двумя разными спермиями отца вследствие чего образовались два зародыша, а затем родились близнецы, которые могут оказаться как

разного, так и одного пола. В последнем случае их сходство лежит в границах сходства родных братьев или сестер, родившихся в разное время. В просторечии их называют двойняшками, а в биологической литературе — двуйцевыми близнецами — близнецами, родившимися из двух разных яйцеклеток.

Но бывают еще и однояйцевые близнецы — удивительное и очень полезное для изучения сложных организмов (в том числе и людей) явление. У матери, как обычно, одна яйцеклетка оплодотворяется одним спермием отца; образуется одна клетка будущего организма, имеющая опять же, как обычно, двойной комплект ДНК, один пришел от отца, другой — от матери. Затем первая клетка будущего индивидуума делится на две, которые ипогда по неизвестным пока причинам расходятся, и каждая дает начало отдельному зародышу. Потом рождаются близнецы всегда одного пола, да еще и необыкновенно похожие друг на друга. Это и не удивительно, так как они произошли из одного яйца и одного спермия и, следовательно, имеют в своих клетках одинаковые комплекты ДНК.

Молекулярные вариации их белковых молекул, выполняющих одинаковую функцию (например, гемоглобин одного и гемоглобин другого), тоже одинаковы. Однояйцевые близнецы — естественный случай есте-

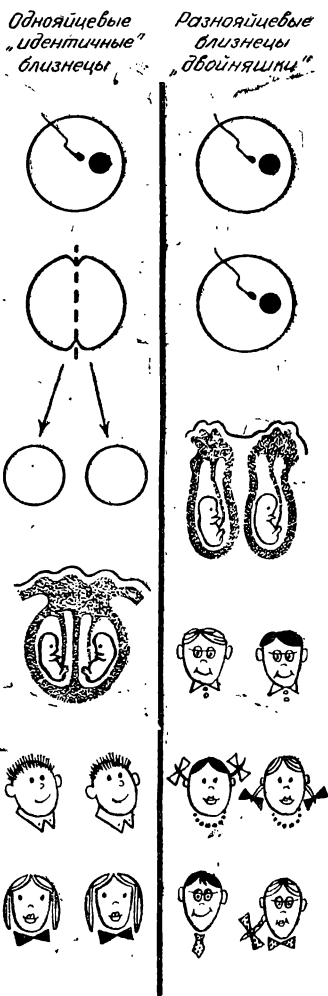


Схема образования однояйцевых и двуйцевых близнецов

ственного появления на свет биологических двойников. Они бывают и у людей, и у животных.

Изучение однояйцевых близнецов очень наглядно доказывает, что черты лица, строение тела и даже привычки, особенности характера, склонности в значительной степени определяются структурой молекул ДНК. Генетически идентичные близнецы обычно сохраняют очень сильное сходство друг с другом до глубокой старости, причем даже в тех случаях, когда они с раннего детства жили врозь в разных условиях. Двухъяйцевые близнецы, даже развивавшиеся и жившие в очень сходных условиях, никогда не имеют той степени сходства, которая характерна для однояйцевых близнецов.

Если бы ученые научились искусственно создавать генетически одинаковых, подобно однояйцевым близнецам, особей, то это сделало бы революцию в животноводстве, да и не только в нем. И знаете, это не такая уж необузданная фантазия. В Институте цитологии и генетики Сибирского отделения АН СССР по инициативе академика Д. К. Беляева уже несколько лет ведутся работы этого направления с задачей получать в конце концов точные копии лучших представителей сельскохозяйственных животных.

О принципиальной реальности решения такой программы говорит ряд существующих в мире достижений. Несколько лет назад научились пересаживать ядро из клетки тела лягушки в яйцеклетку животных этого вида и получать затем искусственных, генетически идентичных (правда, разного возраста) близнецов исходной особи.

Совсем недавно несколько международных журналов сообщили о новом эксперименте такого рода, проведенном совместно Карлом Илменси из Женевского университета и Питером Хоппом из лаборатории Джексона в США. Ядро соматической (телесной) клетки, взятое у серой мыши, ученые вводили взамен удаленного ядра оплодотворенной яйцеклетки черной мыши. После этого яйцеклетка помещалась в матку мыши для дальнейшего развития.

Три опыта (из нескольких сотен попыток) удалась, на свет появились три мыши, генетически полностью тождественные своим «родителям» — тем животным, у которых брали ядра соматических клеток.

Таким путем, между прочим, можно будет когда-нибудь готовить и запасные неотторгающиеся ткани (па-

пример, костный мозг) для пересадок. Дело в том, что антигенное строение тканей однояйцевых близнецов одинаково, поэтому любые трансплантаты одного из них не отторгаются у другого; клетки и ткани таких близнецов невозможно различить иммунологическими методами. В то же время антигенная мозаика тканей двуяйцевых близнецов различается в такой же степени, как и у родившихся в разное время детей одних и тех же родителей. Их эритроциты, например, часто относятся к разным группам крови и при введении их от одного к другому вызывают появление антител.

Оригинальность, необычность того, что в 1945 году наблюдал Рэй Оуэн, состоит в том, что он обнаружил у неидентичных, разнородных теллят-близнецов мирное сосуществование различающихся антигенными свойствами эритроцитов обоих партнеров. Причина появления в крови близнецов чужеродных эритроцитов была вскоре выяснена. Оказалось, что при одновременном внутриутробном развитии сразу двух теллят их кровообращение в последние месяцы эмбрионального существования становится общим, что и приводит к обмену крови. А как же иммунитет? Почему он не реагирует на чужие клетки? «Вот чудеса-то!» — наверное, подумал Оуэн и опубликовал свою работу. «Чудеса!» — подумали другие исследователи, когда прочитали ее. «Не чудеса, а правило!» — решил Фрэнк Бернет, когда задумался над вопросом, почему собственные антигены организма в норме не вызывают иммунологических реакций.

Лимфоидная система формируется в последний период перед рождением и в первые сроки после рождения. Лимфоидной ткани в организме еще мало, и тут как раз, по изложенной выше теории Бернета, и идет определение, где свое, а где чужое. Все, что в это время в организме есть, — это свое, чего нет — то чужое.

Если в этот критический период в организм попадают чужие антигены, они становятся своими. Третья предпосылка теории сформулирована так: «... при встрече с большим количеством антигена соответствующая лимфоидная клетка не стимулируется, а, напротив, погибает».

У оуэновских близнецов кровь смешивается еще до рождения и иммунитет молчит.

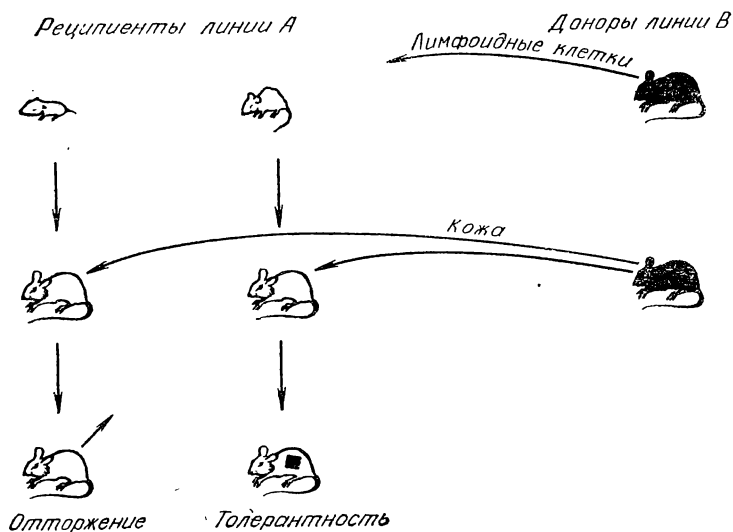
Не доказывает ли это верность рассуждений Бернета?

«Может быть, и доказывает, — подумал Питер Медавар, — но все-таки близнецы — вообще редкое явление,

а близнецы с общей кровью — совсем уже исключение. Мало ли какие особенности их развития могут влиять на иммунитет. Если Бернет прав, то введение чужих клеток любым эмбрионам должно заставить их посчитать чужое своим. Проверим, так ли это».

И Медавар вместе со своими сотрудниками Р. Биллингхемом и Л. Брентом в 1953 году поставил эксперименты, целью которых была прямая проверка предположения Бернета.

Использовались две линии мышей, различающиеся по окраске и по антигенам гистосовместимости. Кожа белых мышей линии А всегда в срок (12—14 дней) отторгалась у взрослых серых мышей линии СВА. Беременным самкам линии СВА под наркозом вскрывали брюшную полость и каждому эмбриону вводили по 10 микрограммов взвеси клеток из ткани селезенки и почки доноров линии А. Затем кожу зашивали, и в обычное время рождались мышата. Через два месяца им, уже взрослым животным, трансплантировали белую кожу мышей линии А. У неко-



Так примерно воспитывается терпимость (индукция толерантности) у мышей. Если ввести новорожденным мышам линии А клетки мышей линии В, то у взрослых животных появится толерантность к трансплантатам доноров линии В

торых мышей кожа отторгалась, но у части животных она прижилась на всю жизнь. Когда несколькими серым мышам, уже имевшим прижившийся чужой лоскут, повторно трансплантировали кожу доноров той же линии А, она также приросла. Введение чужеродных антигенов зародышам, как и предсказывает теория Бернета, заставила иммунную систему организма считать их своими. Новое явление Медавар назвал иммунологической толерантностью. «Толерантность» — по-английски «терпимость».

Результаты этих экспериментов были опубликованы в октябрьском номере английского журнала «Нейчур» («Природа») 1953 года. Статья уже была отправлена в редакцию, когда англичане узнали, что в это же время в Чехословакии на другом объекте проведены эксперименты, полностью подтверждающие правильность их собственных выводов!

Чешский ученый Милан Гашек в 1953 году занимался тем, что попарно сращивал эмбрионы кур. На десятый день после помещения яиц в инкубатор в скорлупе каждого яйца выпиливались окошечки и сращивались оболочки двух эмбрионов, так что их кровообращение становилось общим: краска, введенная одному зародышу, появлялась в крови другого. Спустя положенное время вылупливались нормальные цыплята. Когда уже взрослым птицам Гашек вводил кровь от их эмбриональных партнеров, в организме реципиентов антитела не появлялись. Если в качестве донора использовали другую курицу, не ту, что была соединена с реципиентом в эмбриональном периоде, всегда в крови иммунизированного животного обнаруживались антитела, склеивающие вводившиеся эритроциты. Контакт перед рождением с чужими антигенами привел к тому, что и во взрослом состоянии организм стал считать их своими.

Гашек на птицах экспериментально добился того, что происходило у описанных Оуэном близнецов-телят; Медавар и его коллеги вводили чужие клетки эмбрионам мышей, и во всех этих случаях агрессивный обычно иммунитет вдруг смирался, умолкал.

Первые же эксперименты показали, что приобретенная толерантность всегда строго специфична. Животные, толерантные к тканям доноров одной линии, в нормальные сроки отторгали трансплантаты других доноров.

Были детально установлены сроки, в которые удается вызвать (индуцировать) толерантность у животных

разных видов. Адаптивный период (время, в течение которого введение антигена приводит к индукции толерантности, а не к иммунизации) у овец и кроликов заканчивается до рождения, у кур, уток, собак, крыс и мышей адаптивный период захватывает несколько дней после рождения. У человека адаптивный период, по-видимому, заканчивается до рождения. Прийти к последнему выводу позволяют следующие данные. Семи детям, которым по разным причинам сразу после рождения переливали большое количество крови, спустя несколько лет при согласии их и их родителей от тех же доноров трансплантировали кусочки кожи. У четырех детей чужая кожа отторглась в течение двух недель, у троих была зарегистрирована толерантность. Но эти трое родились, а следовательно, и получили чужую кровь, раньше срока, были недоношенными.

По представлениям Бернета, основное значение при индукции толерантности имеет количественное соотношение «антиген — клон лимфоидных клеток». И действительно, понятие адаптивного периода оказалось относительным. Увеличением дозы антигена толерантность удавалось индуцировать в более поздние сроки. При уничтожении значительной части лимфоидной ткани взрослых животных облучением или специальными химическими соединениями и последующей трансплантации чужеродной кроветворной ткани также удается воспитать толерантность организма.

Даже у необлученных взрослых животных можно получить толерантность, если вводить очень большие дозы антигена. Еще в 1949 году Д. Фелтон обнаружил, что, если мышей иммунизировать бактериальным полисахаридом (0,5 микрограмма), развивается устойчивый иммунитет к последующему заражению соответствующими микробами. Однако если для иммунизации использовать в 1000 раз большую дозу антигена (500 микрограммов), вместо иммунитета развивается состояние специфической ареактивности к этим микробам: зараженные животные погибают при полном отсутствии сопротивления со стороны иммунологической системы организма.

Советский ученый Е. А. Зотиков пересаживал крысам чужеродные трансплантаты кожи разной величины (2—6 или 20—60 квадратных сантиметров). Половина больших лоскутов жила значительно дольше обычных трансплантатов. При этом удлинение сроков жизни трансплантатов не

было связано просто с увеличением раневой поверхности. Если пересаживался трансплантат, сшитый из кусочков кожи генетически разных доноров, он отторгался в обычные сроки.

Представления о конкретных механизмах явления толерантности в последние годы существенно уточнились и обросли многими новыми экспериментальными данными. Стали значительно полнее наши знания о взаимоотношениях клеточных элементов в лимфоидной ткани, о том, «кто есть кто» среди них. Еще совсем недавно многие считали единственными возможными представления о толерантности и о причинах отсутствия иммунной реакции на свои антигены, сложившиеся на основе сформулированного Бернетом положения об устранении (элиминации) «запрещенных» клонов лимфоидных клеток. Теперь, просматривая научные журналы прошлых лет, обнаруживаешь вдруг, что и тогда были публикации, содержавшие несогласие с представлениями о толерантности как об обязательно пассивном (нет определенных клонов лимфоидных клеток) процессе. Ведь ясно, что создать заново целый клон сложнее, чем вызвать увеличение уже существующего.

Бернетовское (может быть, вернее медаваровское, гапшековское и многих других) представление о механизмах толерантности не допускало прямого перехода этого состояния в интенсивный вторичный иммунный ответ. Представьте: животное толерантно к антигену А, значит, у него нет клона лимфоидных клеток, способных реагировать на антиген А. На нет и суда нет. Сколько ни разрушай лимфоидную ткань (облучением, к примеру), из «ничего» многого («мало» еще можно ждать за счет мутаций) не получишь, толерантность во вторичный ответ не переведешь. А между тем у некоторых исследователей иногда в опытах получалось именно так. Облучали толерантную к определенному антигену мышь, а она (вопреки всем теоретическим рассуждениям) начинала отвечать на введение этого антигена так, будто не толерантность к нему у нее была создана, а напротив, соответствующий клон был стимулирован предварительной иммунизацией.

Необъяснимо? В то время — да. В главе о тимусе говорилось, что можно экспериментально получить животных, у которых в лимфоидных органах не будет или почти не будет Т-лимфоцитов, а В-клетки останутся. Таких животных стали называть В-мышами. Антитела произво-

дят плазматические клетки, относящиеся к В-ряду. Считали, что Т-клетки или помогают активировать нужный клон В-лимфоцитов или (в случае тимуснезависимых антигенов) не участвуют в иммунном ответе. Стало быть, введение В-мышам Т-клеток может вроде бы только улучшить иммунный ответ, но уж никак не ухудшить... А вот в опытах Гершона, работах Ваксмана и их коллег было выявлено, что введение толерогенной дозы эритроцитов барана В-мышам не приводило к созданию толерантности. У нормальных мышей приводило, а у Т-дефектных — нет.

Если же В-мышам перед введением толерогенной дозы антигена впрыскивали в кровь совсем немного тимоцитов нормальных животных, то получали характерный при толерантности угнетенный иммунный ответ на повторную иммуногенную дозу эритроцитов барана (на языке иммунологов это называется так: получить выраженную супрессию иммунного ответа). Без Т-лимфоцитов толерантность не получается... Оказалось, что мыши, толерантные к эритроцитам барана, содержат значительное количество В-клеток, способных производить антитела против этого антигена. Кроме того, в селезенке этих мышей были найдены Т-клетки, которые могли специфически подавлять кооперацию нормальных Т- и В-клеток во вторичном реципиенте. Аналогично в различных системах было показано, что Т-лимфоциты от толерантных животных обладают специфической (в отношении антигена, вызвавшего толерантность) активностью, подавляющей иммунитет.

Вот так: кооперация клеток далеко не всегда способствует развитию иммунного ответа. Толерантность, терпимость к антигену, тоже может быть результатом взаимодействия лимфоидных клеток друг с другом. Воспитанием толерантности стимулируется размножение не только клеток-эффекторов иммунной реакции, то есть клеток — производителей антител, или клеток-солдат, но и клеток-супрессоров, запрещающих нормально работать эффекторам. Было установлено, что супрессоры более уязвимы для некоторых воздействий, чем другие лимфоидные клетки. В частности, они более чувствительны к облучению. Отсюда понятно, почему после выбивания радиацией супрессоров у толерантной мыши может развиваться типичный вторичный ответ. Понятными стали таинственные до этого факты адаптивного переноса состояния толерантности: от

толерантной мыши вводили лимфоидные клетки нормальной, и она тоже переставала отвечать на иммунизацию толерантной.

Историю открытия Т-супрессоров можно начинать, пожалуй, с работы Хориуши и Ваксмана. В 1967 году они вводили (инокулировали) раствор антигена прямо в различные лимфоидные органы, а потом его же впрыскивали, как обычно, при иммунизации внутримышечно или подкожно. Было обнаружено резкое подавление иммунного ответа. В последующие пять лет (скоро сказка сказывается, да не скоро дело делается, опытов было много, и они были разные) тот же Ваксман сумел доказать, что тимocyты крыс, которым был введен антиген прямо в тимус, приобретают способность подавлять и клеточный и гуморальный ответ на него. Так формировалось представление о Т-супрессорах.

Лиха беда начало. После осознания возможности подавляющего влияния одних лимфоидных клеток на функцию других исследователи стали смотреть, всегда ли супрессоры имеют тимическое происхождение. И оказалось, что такие «волевые руководители» бывают и в других тканях защитной системы. В 1976 году в Институте биофизики Министерства здравоохранения СССР выявлены клетки-супрессоры костномозгового происхождения. Позже доказана возможность такого же действия и некоторых классов макрофагов. Внимание исследователей к вопросам регулирующего влияния одних клеток на работу других все время возрастает. Уже ясно, что «управленческий аппарат» в лимфоидной ткани весьма велик. В том же Институте биофизики А. А. Михайлова, Р. В. Петров, Р. М. Хаитов и их коллеги получили прямые свидетельства регуляторной функции клеток костного мозга.

Удалось даже доказать существование гуморального посредника, с помощью которого костномозговые клетки влияют на выработку антител. Причем с помощью этого посредника можно заставить вырабатывать нужные антитела те клетки, которые раньше этого не делали, составляя «резервную часть» соответствующего клона. Легко видеть, что, имея такого посредника в выделенном состоянии (в виде таблетки, ампулы, порошка и т. д.), врач сможет повысить эффективность вакцинаций и более полно мобилизовать защитные силы организма в критический момент.

Но вернемся к разговору о толерантности.

Я уже говорил о работах Фелтона, введившего мышам бактериальный полисахарид, и об экспериментах Зотикова, пересаживавшего крысам чужеродные трансплантаты кожи разной величины.

Эти исследования подтвердили предположение Бернета о том, что сравнительно небольшие дозы антигена стимулируют иммунный ответ, а громадные его дозы, напротив, парализуют иммунную реакцию организма.

Можно ли практически использовать это явление для пересадки органов? У экспериментальных животных — конечно. А у человека? Для ответа на этот вопрос необходимо четко разграничивать два момента. Первый: ясно, что каждое чужое сердце, прожившее в организме нового хозяина больше двух недель, работало благодаря толерантности (иммунологической терпимости) организма.

Эта толерантность всегда частична, поддерживается введением веществ, угнетающих лимфоидную ткань и иммунные реакции. Второй момент: можно ли использовать заранее созданную толерантность для трансплантации органов? А как? Как узнать, кому из детей понадобится пересаживать чужие органы? От кого? Нельзя же каждому ребенку заранее наметить будущего донора. Правда, одно время были получены очень обнадеживающие результаты по так называемой поливалентной толерантности. Помните? У животных (как и у человека) разнообразие трансплантационных антигенов хоть и велико, но конечно. Было подсчитано, что у 50—60 взятых наугад взрослых нелинейных крыс должны содержаться в тканях почти все трансплантационные антигены этого вида.

Чешский ученый П. Колдовский готовил клеточную взвесь из 50—60 селезенок таких крыс и вводил новорожденным крысятам. Через три месяца трансплантировали выросшим животным кожу и органы от опять-таки наугад выбранных беспородных доноров. Надпочечники прижились в 10 случаях из 10, почка — в 9 из 30, кожа — у 6 из 10. Очень обнадеживающий результат! Может быть, стоит всех людей или хотя бы тех, кто рождается с врожденными пороками сердца, сразу делать на случай возможной пересадки толерантными ко всем человеческим антигенам?

Заманчиво, но все-таки, по-видимому, пока не стоит, потому что неизвестно, как такая процедура скажется на устойчивости к инфекции, на возникновении аутоиммунных болезней и в целом на развитии человеческого орга-

низма. Но эти опасения — не главное препятствие для использования явления искусственной толерантности при подготовке возможных реципиентов. Искусственное наведение толерантности у новорожденных грозит такими уже известными осложнениями, которые сразу делают ее невозможной в медицинской практике.

При изучении явления было установлено, что организм остается толерантным только до тех пор, пока в нем присутствуют введенные чужеродные антигены. Например, у мыши, толерантной к крысиным эритроцитам, используя специальные методы, в крови всегда можно обнаружить такие введенные при рождении эритроциты. Но «все течет, все изменяется» в природе (и в организме), идет постоянное обновление клеток и молекул, и если нет постоянного пополнения, введенные при рождении эритроциты или молекулы антигена исчезнут, а вместе с ними и толерантность к ним. Действительно, искусственно наведенная толерантность к чужеродным эритроцитам, а также к химически чистым антигенам очень недолговечна. Для ее продления необходимо постоянно вводить дополнительные дозы антигена.

Обойти это неудобство можно, если при рождении ввести клетки, которые будут все время размножаться в организме. Это первое требование к ним. Второе: чтобы в этих клетках присутствовали все трансплантационные антигены.

Несколько групп ученых детально изучили этот вопрос. Оказалось, что создать длительную толерантность введением почечных, тестикулярных клеток или пересадкой кожных лоскутов не удастся. Наиболее активными в создании длительной надежной толерантности были последовательно клетки лимфоузлов, селезенки, лейкоциты крови, клетки костного мозга и клетки тимуса.

Но введение именно этих клеток новорожденным животным небезопасно. Мышата отстают в весе, на коже развиваются язвы, наблюдается кровоизлияния, резко увеличивается селезенка, через две—три недели большинство мышат погибает. А как же толерантность? Те, что не погибают, становятся толерантными.

Процент погибающих животных максимален при введении клеток лимфоузлов, затем идут последовательно клетки селезенки, лейкоциты крови, клетки костного мозга и клетки тимуса. Тот же ряд! Почему гибнут животные? Во всех перечисленных тканях присутствуют лим-

фойдные клетки или их предшественники. В специальных экспериментах было показано, что лимфоциты, попадая в чужеродный организм, начинают активную борьбу с окружающими ее клетками, а результат ее — описанные выше нарушения и смерть животных. И только в тех случаях, когда еще до гибели животного введенные лимфоциты становятся толерантными к антигенам тканей организма, а лимфоидные клетки хозяина приобретают толерантность к введенным клеткам, наступает истинная и прочная взаимная толерантность.

Каковы же выводы? Открытие толерантности не принесло никакой ощутимой пользы для дела трансплантации органов? Это, конечно, неверно. Значение открытия явления толерантности в первую очередь в установлении принципиальной возможности заставить организм смириться с чужеродной тканью, «убедить» его признать чужое своим.

Исследование явления привело к пониманию клеточных механизмов иммунологической терпимости иммунологического конфликта.

«В течение нескольких десятилетий основная цель прикладной иммунологии заключалась в стимулировании иммунитета. Начиная с 50-х годов нашего столетия, неинфекционная иммунология породила новую, прямо противоположную задачу — угнетение иммунологической реактивности организма. Необходимость решения этой задачи обуславливалась забросами практики, искавшей способы лечения различных аллергий и аутоиммунных расстройств. Однако с максимальной актуальностью проблема иммунодепрессии возникла лишь в последнее десятилетие в связи с пересадкой органов и тканей» (Р. В. Петров, В. М. Манько. Иммунодепрессоры, 1971).

Осмыслена необходимость не только усиления иммунных функций, но и (в некоторых случаях) подавления их. Как же можно бороться с иммунитетом?

Еще в начале века, почти сразу после открытия рентгеновских лучей, было обнаружено их угнетающее действие на синтез антител. Казалось, что оружие против иммунитета найдено, но точные количественные исследования в пятидесятых—шестидесятых годах показали, что степень подавления иммунитета зависит от доз облучения и времени по отношению к моменту иммунизации. Угнетающее действие облучения прямо пропорционально дозе. Наиболее чувствительна к облучению латентная

фаза — период, когда происходят дифференцировка, специализация и размножение клеток стимулированного клона. Для полного подавления синтеза антител оказалось необходимым применять дозы облучения, составляющие примерно половину от смертельной.

Выяснилось также, что, для того чтобы полностью подавить реакцию отторжения трансплантата, необходимо использовать дозы, превышающие смертельную. При этом, кроме влияния на иммунитет, облучение вызывает нарушения кроветворения, язвы кишечного тракта, приводит к бесплодию и т. д., наконец вызывает смертельную лучевую болезнь.

Следовательно, общее облучение в допустимых дозах не является эффективным средством продления жизни трансплантата и в то же время значительно подавляет гуморальный противoinфекционный иммунитет и вызывает серьезные побочные осложнения. Эти факты заставили медиков отказаться от использования общего облучения как иммунодепрессивного воздействия. Но это не значит, что облучение вообще не годится для продления жизни трансплантата. Во второй половине пятидесятых годов было обнаружено, что местное облучение участка, куда будет пересажен трансплантат, может вдвое задержать его отторжение. Такие данные были получены при трансплантации кожи у мышей и крыс и почек у собак. В таком (местном) варианте облучение не вызывает побочных эффектов и может безопасно применяться в сочетании с другими иммунодепрессивными воздействиями.

Сравнительно старым способом подавления иммунитета считается применение гормонов надпочечников. Давно известно, что при различных травмах, ожогах, первых потрясениях и других так называемых стрессовых состояниях в организме гибнет большое количество лимфоидных клеток.

Работами знаменитого канадского ученого, лауреата Нобелевской премии Ганса Селье доказано, что причиной уничтожения лимфоидных клеток при стрессе оказывается выделение корой надпочечников гормона кортизона. Не удивительно поэтому, что исследователи попытались использовать кортизон в борьбе с иммунитетом. Так, введение кортизона кроликам и морским свинкам удлиняет жизнь трансплантата в три-четыре раза. Однако, как и при облучении, нежелательных последствий от примене-

ния больших доз кортизона оказалось больше, чем стоит того ожидаемый эффект.

В классическом руководстве по иммунологии У. Бойда суммированы выводы по результатам изучения действия этого фактора. Кортизон и АКТГ (адренокортикотропный гормон гипофиза, стимулирующий выработку кортизона надпочечниками) обычно подавляют устойчивость животных к самым разнообразным бактериям, вирусам, простейшим и грибам. Эти гормоны способны активировать латентные инфекции, и заурядный непатогенный «обитатель» дыхательных путей или кишечного тракта сможет вызвать у ставшего чувствительным животного смертельное заболевание. При этом подавляется как врожденная (наследственная), так и приобретенная устойчивость. Для возбудителей при введении гормонов создаются более благоприятные условия, и они шире расселяются по организму, а местные воспалительные реакции уменьшаются. Животные, получающие кортизон или АКТГ, могут пасть от меньшей дозы инфекционного агента, чем контрольные. Эффективность антибиотиков, если их вводить одновременно с АКТГ либо с кортизоном, обычно понижается.

Вот так. Следовательно, при введении больших доз кортизона наряду с продлением жизни трансплантата резко возрастает инфекционная опасность, да еще и антибиотики становятся наполовину бесполезными.

Как видите, крепость иммунитета взять не просто. Один из выходов предложили Медавар и его коллеги. Они выяснили, что кортизон, как и облучение, может быть весьма эффективен при местном применении. Угнетение реакции лимфоузлов, контролирующей область трансплантата, значительно продлевает его жизнь и не ведет к губительным побочным последствиям.

Широкий фронт наступления на иммунитет открыли теория Бернета, установление супрессирующего влияния одних лимфоидных клеток на другие и молекулярная биология. Коль скоро для развития иммунного ответа необходимы размножение клеток и синтез белка, то ясно, что все реагенты, нарушающие нормальный синтез ДНК, РНК и белка, должны обладать иммунодепрессивным действием. Таких веществ, нарушающих нормальный метаболизм клеток, найдено в настоящее время уже сотни. Более трехсот химических иммунодепрессоров классифицированы в упоминавшемся справочнике Петрова и Манько «Имму-

нодепрессоры». Некоторые вещества из этой группы, такие, как имуран, 6-меркаптопурин, циклофосфамид и др., широко применяются в различных сочетаниях друг с другом, с гормонами и облучением при трансплантации почки и сердца.

Эффективность применения этих и вновь открываемых веществ все возрастает. До эры химических иммунодепрессоров в пятидесятых годах все попытки пересадки почек у людей заканчивались отторжением органа в течение нескольких недель. В 1960—1962 годах с началом применения облучения, кортизона и первых химических иммунодепрессоров у 20 процентов реципиентов пересаженные почки функционировали уже от шести до девяти месяцев. За это время можно подлечить вторую собственную почку больного. В 1965 году 30 процентов почек от неродственных доноров функционировали больше года, в 1969 году — 42 процента. При использовании почек от родственников — 87 процентов. Сейчас уже и способы типирования антигенной мозаики тканей, и методы угнетения иммунных реакций стали существенно эффективнее. Соответственно улучшились и результаты пересадок.

Как видите, врачи используют иммунодепрессоры все лучше и лучше. И все-таки перечисленные воздействия обладают одним общим и неискоренимым пока недостатком — неспецифичностью. Неспецифичность предопределена самим механизмом действия этих иммунодепрессоров: они нарушают иммунный ответ, потому что бьют по делящимся клеткам. Но в организме делятся не только лимфоидные клетки. Например, постоянно идет обновление красной крови, и применение таких иммунодепрессоров всегда сопровождается опустошением костного мозга и анемией.

Поэтому главная задача, стоящая сейчас перед иммунологами, работающими над проблемой подавления иммунитета, — это поиск специфических иммунодепрессоров. Различают два уровня специфичности: тканевой и клональной. Первый уровень — поиск таких веществ, которые угнетали бы только лимфоидную ткань, не затрагивая делящиеся клетки других тканей: кроветворной, эпителия стенок кишечника, клеток половых желез и т. д. Открытие вещества, обладающего такой специфичностью, — уже громадный успех. А мечта иммунологов — специфичное уничтожение определенных клонов лимфоидных клеток, искусственное получение такого направленного угнетения

иммунитета, какое бывает при толерантности (второй уровень). Представляете: нужно пересадить почку. Выяснили, какие антигены в ней чужеродны для реципиента. И затем больному вводятся вещества, уничтожающие только те клетки, которые способны реагировать именно на эти антигены. Остается незатронутым иммунитет ко всем инфекциям, нормально поступают в кровь свежие порции эритроцитов, сохраняют свою силу все прививки... всю жизнь работает новая почка. Вот это иммунодепрессия!

Пока такие воздействия — мечта, но мечта, уже обрастающая теоретическими подходами. Вот что пишут Петров и Манько в предисловии к своему справочнику иммунодепрессоров: «Иммунодепрессивные воздействия, используемые в наше время, оставляют организм фактически безоружным перед инфекционными осложнениями. Поэтому представляется важным изыскание препаратов, избирательно выключающих реагирование организма на определенные тканевые антигены, не затрагивая его механизмов защиты от инфекции».

Принципы получения специфических депрессоров и сами специфические препараты во многом еще предстоит разработать. О некоторых программах таких исследований речь уже шла выше. А вот доказательства того, что иммунологи не только планируют. Вещество, обладающее специфичностью первого порядка, уже найдено. Получить такое вещество помог сам иммунитет.

Когда шла речь об алгебре антигенов, я говорил, что разные ткани обладают специфическими, присутствующими только в этой ткани антигенами. С другой стороны, в разных тканях одного организма есть одни и те же общие антигены. При иммунизации животного клетками особей другого вида образуются антитела ко всем антигенам введенных клеток. Таким образом, мы получаем набор антител. Это уже оружие, но пока еще не более специфичное, чем облучение. Но вот если из этого набора антител выделить только те гамма-глобулины, которые могут реагировать с лимфоцитами и не будут реагировать с клетками всех других тканей, это уже будут направленные снаряды. Как выделить? Так же как сделать скульптуру из мрамора: убрать все лишнее.

Впервые этим занялся в 1960 году американский ученый М. Вудруф. Он иммунизировал кроликов лимфоцитами узлов крыс. К полученной от кроликов сыворотке до-

бавлялось большое количество крысиных эритроцитов и клеток разных органов. Все антитела, которые могли реагировать с антигенами этих клеток, образовали с ним комплексы. 10 минут центрифугирования, и в надосадочной жидкости остаются только те кроличьи антитела, которые могут специфично реагировать с лимфоцитами крыс. Так была получена антилимфоцитарная сыворотка (АЛС).

Вудруф показал, что АЛС убивает крысиные лимфоциты в пробирке. Но самым важным было то, что и в организме АЛС сохраняет свои свойства. Он вводил крысам внутримышечно по миллилитру сыворотки ежедневно. Уже через три дня в одном кубическом сантиметре крови количество лимфоцитов снизилось с 9130 до 1720. Регулярное введение АЛС приводило к тому, что чужеродные трансплантаты кожи жили больше месяца, а у отдельных животных — три-четыре месяца. В то же время в контроле, где крысы получали нормальную сыворотку от неиммунизированных кроликов, трансплантаты отторгались на 8—10-й день. Хорошие результаты, поэтому исследователи взялись за АЛС.

Было подтверждено, что АЛС действительно обладает тканевой специфичностью: в частности, не нарушает кроветворения. Далее обнаружилось еще одно неожиданное и очень важное преимущество АЛС перед другими иммунодепрессорами: оказалось, что антилимфоцитарная сыво-

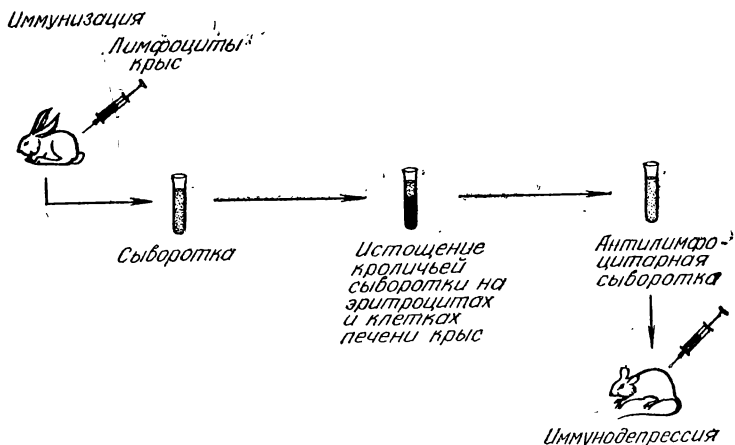


Схема получения кроличьей антисыворотки против лимфоцитов крыс

ротка в большей степени подавляет иммунитет трансплантационный, нежели антимикробный. Это значит, что после ее применения организм уже не остается таким беспомощным перед инфекцией. Это открыло АЛС путь в клинику. Стали готовить АЛС против лимфоцитов человека. В 1966 году хирург из Колорадо профессор Томас Штарцл впервые применил АЛС против человеческих лимфоцитов для подавления трансплантационного иммунитета при пересадке почки у человека. Сейчас это один из главных иммунодепрессоров в руках клиницистов.

В то же время, конечно, и сейчас продолжается изучение свойств АЛС и поиск способов повышения ее специфичности и эффективности. Сравнительно недавно установили, что АТС — антисыворотка к тимоцитам (лимфоцитам тимуса) — сильнее угнетает реакцию отторжения, но менее вредна для организма в целом.

АЛС стали применять не только при пересадках органов, но и для лечения аллергий и аутоиммунных расстройств. В Советском Союзе свойства АЛС и способы ее получения уже несколько лет изучаются в Московском институте эпидемиологии и микробиологии под руководством Надежды Аркадьевны Краскиной. В последние годы и в других местах (в частности, в Ташкентском медицинском институте и в Сибирском отделении АМН СССР) развернулись серьезные работы по этой проблеме. Совершенствование АЛС продолжается.

Уже сделанное — химические иммунодепрессоры, антилимфоцитарные сыворотки — позволяет оптимистично закончить разговор, начатый в предыдущей главе. По всей видимости, надежные способы специфической иммунодепрессии в скором времени станут обычным оружием врача в его борьбе за жизнь и здоровье больного.

К ВОПРОСУ О...

Эту главу мне хотелось назвать так: «К вопросу о причинах эволюционного возникновения системы специфического иммунитета у позвоночных животных». О чем речь? В эволюционном ряду специфический иммунитет впервые появляется у позвоночных. Понятно, что это приобретение возникло под влиянием факторов отбора. Вопрос: каких факторов и почему на таком сравнительно позднем этапе органической эволюции? Случайно ли это или же в

жизни позвоночных животных появились особые, отсутствовавшие ранее факторы отбора, которые и привели к необходимости развития сложной высокоэффективной системы специфического иммунитета?

Итак, что же послужило главной причиной появления системы иммунитета у высших многоклеточных?

Кажется очевидным, что это была борьба с инфекциями. Ведь действительно, не могла же природа создавать иммунитет только для того, чтобы когда-нибудь помешать пересаживать сердце. Примеров естественной трансплантации тканей в природе вроде бы нет, а вот инфекция на каждом шагу. Но микробы атакуют не только позвоночных, и тем не менее иммунная система отсутствует, например, у членистоногих и моллюсков. Почему же возникновение внутреннего скелета стало возможным только параллельно с развитием новой защитной системы? Связаны ли эти события?

Советский иммунолог профессор Л. Н. Фонталин считает, что связаны, причем самым тесным образом.

Эволюция иммунитета в широком смысле этого слова началась одновременно с эволюцией самой жизни. В основе жизни лежит способность размножаться. На любом этапе эволюции органического мира — как в самом начале его зарождения миллионы лет назад, так и в настоящее время — основным условием существования организмов была необходимость размножаться со скоростью, сохраняющей численность вида как минимум на постоянном уровне. Если вид в меняющихся условиях среды становится не способным восполнять свои ряды, вопрос о его существовании предрешен. Те неизвестные нам существа, которые положили начало всему живому, возникнув, не вымерли только потому, что приобрели способность размножаться так быстро, что никакие удары судьбы не могли остановить увеличения их числа от поколения к поколению. Увеличение числа наших гипотетических прародителей привело к возникновению конкуренции между организмами. К борьбе с неблагоприятными воздействиями неживой природы прибавилась необходимость защищаться от других живых существ. Случайные генетические изменения создают разнообразие живого. Используя эти изменения, живая материя перебирает самые различные варианты, судьба которых полностью определяется знаменитым дарвиновским правилом: выживают наиболее приспособленные.

По-разному идет конкуренция между организмами. Это и борьба за место, за территорию. В отмеренном пространстве может существовать лишь конечное число существ. Это и борьба за пищу. Для растений источником энергии является свет, а пищей — углекислота воздуха и минеральные вещества почвы. Борьба между растениями за эту пищу не менее жестока, чем борьба между животными. Всякий, кто хоть раз поработал на огороде, знает, что, если не выполоть сорняки, на урожай надеяться нечего.

На каком-то этапе эволюции отдельные виды сделали, по выражению Бойда, важное открытие: «Источником пищи могут служить ткани других организмов». Только растения на нашей Земле создают первичные «материальные ценности». Используя энергию солнца, они творят органические соединения из неорганических. Все животные прямо или косвенно существуют за счет растительного царства. По-видимому, поначалу животный мир питался исключительно вегетарианской пищей, а затем эволюция создала животных, специализирующихся на уничтожении братьев по царству: появились хищники. В это же время, а может быть, и значительно раньше возник и другой тип взаимоотношений между организмами: паразитирование. Вместо простого поедания паразит приспособился сосуществовать с источником пищи, не уничтожая его сразу, а съедая по частям, часто давая возможность организму-хозяину восполнить утраченное, а в некоторых случаях даже обеспечивая ему определенные преимущества в борьбе с тяжелыми условиями жизни.

Эволюция постоянно шлифует такие взаимоотношения, учитывая выгоды того и другого партнера. Ведь смерть организма-хозяина крайне нежелательна для паразита — это и его смерть. Значит, все особенно опасные паразиты имеют меньше шансов оставить потомство, а их более мирные конкуренты, напротив, оказываются в преимущественном положении. В результате «мирное сосуществование» в природе становится весьма распространенным явлением. Бернет, анализировавший эту проблему, пишет, в частности, что вирус герпеса, годами сохраняющийся в организме человека и почти никак не беспокоящий его, — один из примеров оптимальной приспособленности паразита к хозяину. Казалось бы, в процессе эволюции к какому-то моменту должна была наступить идеальная гармония во взаимоотношениях живых существ. Хищников должно быть столько, чтобы поедаемые ими жертвы

составляли лишь дополнительную («лишнюю») часть вида последних; паразиты (многоклеточные и микробы) жили бы сами и давали жить другим (их хозяевам). В известной мере такое динамическое равновесие действительно существует. Но лишь в известной мере... И причина этого ограничения в конечном счете в том, что не бог создал однажды Землю и живое на ней, заранее раз и навсегда установив порядок вещей. Сама Земля, условия на ней, организмы, ее населяющие, постоянно меняются, и эти изменения нельзя отменить. Мутации возникают не для того, чтобы дать организму какие-то определенные преимущества, они возникают сами по себе, случайно, независимо и без какой-то цели. Возникают — и все. Размножается не вид в целом, а отдельные особи его. Отбор работает не только и не столько на уровне целых видов, а прежде всего на уровне отдельных его индивидов. То, что дает преимущество одной особи (и ее потомкам), может быть вредно виду, и наоборот.

Наконец еще один важный момент: возникновение преимущества в борьбе с одним фактором отбора часто приводит к неминуемому (автоматическому) повышению уязвимости организма в отношении других селектирующих факторов. Если приобретенное преимущество превышает попутно полученные недостатки, оно будет подхвачено отбором. Отбор же в дальнейшем обеспечит защиту уязвимых позиций.

Вот теперь уместно вернуться к эволюционному переходу от беспозвоночных к позвоночным и возникновению системы иммунитета. Все виды существующих на Земле организмов принято делить на два царства: царство растений и царство животных. Наиболее общими характерными признаками организмов, относимых к растениям, служат твердые клеточные оболочки и наличие хлорофилла, обеспечивающего использование энергии солнечного света. Соответственно наиболее общими особенностями животных является отсутствие таких признаков. Царства делятся на подцарства (только у растений) и типы. Позвоночные — это подтипы хордовых. К ним относятся животные с хорошо выраженной головой, позвоночным столбом, развитым головным мозгом и обычно двумя парами конечностей. Позвоночные имеют пару глаз, развивающихся из боковых выростов мозга, и пару ушей. Кровеносная система позвоночных отличается от таковой беспозвоночных тем, что кровь находится только внутри сосудов и приво-

дится в движение особым мышечным органом — сердцем. У высших беспозвоночных (членистоногие, моллюски, кольчатые черви и иглокожие) тоже есть одно или несколько «сердец»: но их кровеносная система не замкнута, часть их крови находится не в сосудах, а в особых пространствах тела.

По принятой системе классификации позвоночные делятся на несколько классов. К наиболее примитивным животным этого подтипа относятся миноги и миксины (класс круглоротые). Выделяют три класса рыб: панцирные, хрящевые и костные. Далее различают класс пресмыкающихся, класс птиц и, наконец, класс млекопитающих.

Клетки лимфоидного типа найдены у всех позвоночных животных, но лимфоидные органы появляются только у высших позвоночных. Тимус и селезенка отсутствуют у миног и миксин и впервые появляются у наиболее примитивных из костистых рыб. У них же эволюционно впервые возникает система лимфатических сосудов, но еще пока без лимфоузлов, зачатки которых обнаруживаются лишь у земноводных и пресмыкающихся. Сформированные лимфатические узлы характерны только для птиц и млекопитающих. Специфическая иммунологическая реактивность в той или иной степени есть у всех позвоночных, но ее эволюционное совершенствование, особенно в смысле усиления и ускорения, продукции антител, хорошо совпадает с постепенным усложнением лимфоидной системы.

Вновь обратимся к поставленному в начале этой главы вопросу: какие же факторы вызвали появление этой системы? Фонталин считает, что разгадку причин появления лимфоидной ткани у предков современных позвоночных животных следует искать в особенностях их конституции и образа жизни.

Вот выдержка из его книги:

«Одной из важных особенностей всего типа хордовых, резко отличающей их от других морфологически прогрессивных типов высших многоклеточных животных — членистоногих и моллюсков, — является отсутствие наружного скелета. Известно, что у ряда членистоногих прочная хитиновая оболочка покрывает не только наружную поверхность тела, но и органы дыхания и даже стенки кишечника и, как полагал еще Мечников, несет наряду с другими функциями также функцию противомикробной

защиты. Отсутствие механических средств противомикробной защиты у предков современных хордовых животных должно было стимулировать возникновение иных средств защиты — специфически иммунологических. Вероятно, этого требовали и экологические условия — обитание в придонном иле, кишевшем микроорганизмами.

Другой важной предпосылкой возникновения лимфоидной ткани у предков современных позвоночных стало наличие замкнутой системы кровообращения (отсутствующей в большинстве беспозвоночных). Если у животных с незамкнутой системой кровообращения функции лейкоцитов могут успешно выполнять различные формы макрофагов, то при наличии развитой системы капилляров макрофаги для этого малопригодны, оказались необходимы округлые клетки малых размеров, легко циркулирующие через мельчайшие сосуды. Эволюция такой специализированной лейкопоэтической системы стимулировалась потребностью в охране постоянства замкнутой внутренней среды — крови и шла в двух основных направлениях: усиление и специализация фагоцитарной активности (гранулоциты) и образование высокомобильного и мощного резерва циркулирующих клеток, способных к быстрой трансформации в другие клеточные формы (лимфоциты). В свою очередь, развитая система кровообращения обеспечивала возможность быстрой переброски в любой угрожаемый пункт высокомобильных клеток, которые либо сами обезвреживали инфекционный агент (гранулоциты), либо быстро превращались в активно фагоцитирующие макрофаги (лимфоциты). Высокий уровень развития других систем позвоночных, особенно нервной системы, которой свойственна чрезвычайная чувствительность к изменениям внутренней среды организма, стимулировал развитие лейкопоэтической системы, охраняющей постоянство этой среды.

Постепенно обособляется лимфо-миелоидная ткань, продуцирующая не только лейкоциты, но и сывороточные белки, необходимые для поддержания нормального водно-солевого обмена между кровью и тканями. Способность лимфоидных клеток продуцировать разнообразные сывороточные белки становится важной предпосылкой антителиобразования. Другой предпосылкой появления и развития качественно новых, специфических иммунологических реакций (гиперчувствительность замедленного типа, антителиобразование), являлось, вероятно, увеличение

числа лимфоидных клеток, обеспечивающее возможность формирования разнообразных клеточных клонов и возрастание темпов клеточной пролиферации (разрастания ткани путем деления клеток). Появляются особые кроветворные органы: тимус (из лимфоидных элементов жаберного аппарата) и селезенка (из лимфоидных элементов кишечника).

Бурная эволюция позвоночных животных, занятие ими господствующего положения в ряде экологических «ниш» имели следствием формирование постоянного круга микробных, вирусных и грибковых паразитов, многократно инфицировавших предков современных позвоночных на протяжении их индивидуальной жизни. В этой борьбе за существование выковывался и совершенствовался аппарат специфической иммунологической защиты позвоночных животных».

Итак, борьба с инфекциями породила иммунитет, неинфекционный иммунитет — следствие инфекционного. Однако не будем торопиться с окончательными выводами, есть и другая точка зрения.

Совсем по-иному посмотрел на проблему эволюционного объяснения возникновения иммунитета Бернет. Он пишет: «Одну из возможных причин становления у позвоночных иммунологической индивидуальности можно, пожалуй, кратко сформулировать так: не будь ее, рак мог бы стать заразным заболеванием».

Чтобы понять это на первый взгляд парадоксальное утверждение, необходимо хотя бы в нескольких словах остановиться на современных представлениях о природе злокачественных опухолей. Это тем более уместно, потому что в следующих главах речь пойдет как раз о взаимодействии иммунной системы и опухолей.

Раковая болезнь — это не одно определенное заболевание. Этим понятием объединяют большую группу злокачественных опухолей, которые отличаются друг от друга местом возникновения, скоростью развития, клиническими признаками и рядом других особенностей. Но у всех злокачественных образований есть общие признаки, и один из них — это появление в опухолевых клетках специфических антигенов, отсутствующих в нормальных тканях организма. Ткань опухоли всегда немного чужая, это всегда чужеродный трансплантат. Почему он не отторгается, а, напротив, успешно растет, если вовремя не вмешивается врач, об этом я подробнее расскажу ниже. А сей-

час — о том, что опухоль ведь зарождается в нормальной ткани организма, среди его нормальных клеток. Одна из них в результате мутации, воздействия особых вирусов или веществ-канцерогенов превращается в раковую, которая начинает интенсивно делиться и дает начало опухоли. Уже эти первые опухолевые клетки обладают специфическими чужеродными для организма антигенами.

Превращение нормальной клетки в опухолевую независимо от причин, его вызывающих, процесс очень редкий. Если частота такого события сходна с частотой возникновения мутаций в определенном участке ДНК, то это примерно одна клетка на миллион. Казалось бы, очень редко? Но в нашем организме многие миллиарды клеток. И потом у высших животных значительно увеличилась в ходе эволюции длительность жизни. Значит, эти миллиарды клеток или их потомки существуют значительно более длительное время, чем клетки беспозвоночных, и это еще больше повышает вероятность их превращения в раковые. Поэтому, считает Бернет, опухолевые ткани в организме человека возникают значительно чаще, чем встречаются люди, больные раком. Куда же деваются раковые клетки? Они в силу их антигенных отличий уничтожаются иммунной системой.

Бернет считает, что в организме существует своя служба безопасности — служба иммунитета, которая осуществляет постоянный иммунологический надзор за антигенным единообразием клеток. Все клетки с необычным антигенным набором уничтожаются как потенциально раковые. Возможно именно поэтому опухоли обычно возникают у пожилых людей, когда иммунологические реакции организма ослабевают. Показано, что угнетение иммунореактивности различными экспериментальными способами приводит к более частому развитию рака. К 1971 году во всем мире уже было сделано более 5000 пересадок почки. Все оперированные больные получали вещество, угнетающее лимфоидную систему. Несмотря на сравнительно короткий срок наблюдения за такими больными, многие авторы сообщили о значительном учащении у них возникновения злокачественных новообразований. Подсчитано, что в среднем иммунодепрессия увеличивает частоту возникновения опухолей у больных в 50—100 раз.

Эти факты и сходные данные экспериментов, сделанных на животных, послужили одним из основных обоснований концепции Бернета, получившей название иммуно-

логического надзора. Вторая группа фактов — это то, что многие химические вещества (канцерогены), вызывающие опухоли, опухолеродные вирусы и сами опухоли, трансплантированные животным той же линии, подавляют иммунологические реакции организма хозяина. Таким образом, возникновение и развитие опухоли происходит, по-видимому, только в тех случаях, когда подавлен нормальный иммунитет. Следовательно, по Бернету, одна из причин эволюционного возникновения системы иммунитета — иммунологический надзор за антигенным единообразием тканей в целях профилактики раковых заболеваний. Возможно, пишет он, существенна также и другая причина. В настоящее время твердо установлено, что рак не заразен. Даже если одной беспородной мыши ввести под кожу или внутривенно клетки опухоли, возникшей у другой мыши, опухоль из этих клеток не разовьется. Причины этого те же, что и причины отторжения чужой ткани. Но если опухолевые клетки попадут в организм мыши из той же линии, опухоль возникнет обязательно. Значит, если бы не было системы иммунитета, всякое попадание в рану здорового животного опухолевых клеток больного приводило бы к развитию смертельного для животного заболевания.

Итак, считает Бернет, иммунная система создана отбором в ходе эволюции, потому что ее появление избавило многоклеточных долгоживущих позвоночных от частого возникновения рака и его эпидемий.

Полагаю, что точки зрения профессора Фонталина и Бернета не исключают, а скорее дополняют друг друга. Объяснить возникновение иммунной системы только борьбой с инфекцией трудно, хотя бы уже потому, что противомикробный иммунитет в основном опосредуется антителами. В то же время эволюционно одномоментно или даже раньше у организмов появилась опосредованная через клеточный иммунитет способность отторгать чужеродные трансплантаты. Если признать, что изначально иммунная система была призвана лишь бороться с микробами, становится непонятным эволюционное развитие клеточных реакций. А вот противоопухолевый иммунитет имеет как раз ту же природу, что и трансплантационный. Этот факт служит еще одним подтверждением взглядов Бернета. Но, конечно, исключать инфекцию из причин эволюционного возникновения иммунной системы, как убедительно показывает Фонталин, по-видимому, просто нелепо.

ЭТОТ СЛОЖНЫЙ ИММУНИТЕТ ПРОТИВ ОПУХОЛЕЙ

Пожалуй, нет более сложной области в иммунологии, чем иммунология рака. За семидесятипятилетнюю историю ее развития было столько крутых поворотов, столько оптимистических выводов и столько разочарований...

Первые же успехи (замечу, впрочем, сразу колоссальные!) инфекционной иммунологии остро поставили вопрос о возможности иммунотерапии и иммунопрофилактики рака — одного из самых страшных бичей человечества. Уже в январе 1905 года в журнале «Медикэл ньюс» («Медицинские новости») была опубликована статья Гейлорда, Клоуса и Безлака «Предварительные данные о присутствии иммунных тел в крови мышей, спонтанно освободившихся от рака (аденокарцинома Йенсена), и действие такой иммунной сыворотки на рост опухолей у мышей». Результаты, полученные авторами, были очень обнадеживающими.

Но вот комментарий к этой статье известного современного специалиста в области иммунохимии рака профессора иммунологии Дурхэмского университета в Северной Каролине Юджина Дэй, сделанный им спустя 60 лет:

«С точки зрения здравого смысла Гейлорд, Клоус и Безлак были в 1905 году абсолютно правы, когда заявили, что им удалось доказать иммунологическую природу спонтанного рассасывания опухолей. Их работа была первым экспериментальным исследованием в области противоопухолевого иммунитета; она была точно выполнена, и ежегодно вплоть до наших дней множество исследователей подтверждали данные этих авторов. Судя по всему, данные, подтверждающие эти эксперименты, будут накапливаться и в дальнейшем».

Прервем цитату. Уместно воскликнуть: «Да это же здорово! Дай бог каждому автору хоть раз в жизни получить такие результаты!» Но... вот что пишет Дэй дальше:

«В 1904 году уровень знаний был таков, что на основании данных этих авторов их утверждение о том, что на рак можно воздействовать иммунологически, представлялось вполне логичным и научно обоснованным. Однако в 1964 году уровень знаний вырос настолько, что такой вывод отнюдь не следует из данных, полученных в 1904 году, а данные эти заключаются в следующем:

а) в организме реципиента, принадлежащего к тому же виду, что и донор, перевиваемые опухоли прогрессивно растут;

б) в группе животных того же вида, предварительно иммунизированных опухолевым материалом, опухоли рассасываются или не растут.

Теперь для того чтобы доказать иммунологическую природу рассасывания опухолей, необходимо представить более веские доказательства».

В чем же здесь дело? Без иммунизации опухоли растут, после иммунизации рассасываются — значит, работает иммунитет. Какие еще доказательства нужны? Все выглядит весьма убедительно.

В течение большого периода развития иммуноонкологии казалось, что никаких других доказательств и не нужно. Да и сейчас никто не сомневается в том, что в подобных экспериментах рассасывание опухоли обусловлено активизацией сил иммунитета. Но вот модель, на которой получены эти результаты, на самом деле отличается от той ситуации, когда иммунные силы имеют дело с опухолью, возникшей в собственном организме.

Выше я говорил о том, что опухоль, возникшая у одной беспородной мыши, даже будучи введенной в кровь другой мыши, не привьется, будет уничтожена. Это не совсем так. Вернее, так не для всех опухолей. Громадное большинство их действительно уничтожается при несовместимой пересадке иммунными силами организма. Однако отдельные опухоли после многократных перевивок приобрели способность расти у всех особей того вида, у одного из представителей которого они возникли. Аденокарцинома Йенсена является как раз такой, как теперь говорят, линейнонеспецифической опухолью. Именно при трансплантации таких опухолей предварительная иммунизация, как правило, дает хорошие результаты. Напротив, сразу после того, как были выведены генетически однородные линии мышей, целые группы авторов показали, что, за редким исключением, иммунизация опухолью не удается, если донор и реципиент опухоли принадлежат к одной и той же линии. Вывод был таков: в случае линейнонеспецифических опухолей объектом иммунной атаки становятся чужеродные трансплантационные антигены, когда же опухоль своя (или той же линии, что почти одно и то же), в ее клетках содержатся те же свои антигены гистосовместимости, что и в нормальных клетках организ-

ма. Иммунным силам не на что реагировать, отсюда и неудачи иммунизации.

Неверным было бы думать, что выяснение судьбы пересаженных опухолей при условии несовпадения трансплантационных антигенов донора и реципиента зашло в тупик. Открытие этих антигенов действительно «привело,— как пишет Дэй,— к почти полному краху одного из направлений иммунологии опухолей. Оказалось, что опухоли отторгаются не потому, что они обладают специфическими антигенами, а потому, что сохраняют компоненты, присущие нормальным тканям». В то же время именно это направление привело к обнаружению парадокса линейнонеспецифических опухолей: опухолевый трансплантат явно содержит чужеродные антигены, подвергается иммунной атаке организма и тем не менее приживается, прогрессивно растет и в конце концов убивает хозяйина.

Почему? В чем сила опухоли, позволяющая ей победить иммунитет? Это вопрос, к которому мы еще вернемся. Здесь же хочется заметить, что и открытие и вся история получения линейных животных и изучения трансплантационных антигенов связаны с применением перевиваемых новообразований. При выведении новых линий прививаемость опухолей была наиболее ценным тестом, позволяющим судить об однородности трансплантационных антигенов животных. Для размножения исследователи отбирали тех реципиентов, у которых (в зависимости от схемы получения линии) опухоли рассасывались или, наоборот, росли.

Но все-таки, я повторяю, то направление работ по иммунологии опухолей, начало которому в далеком 1904 году положили Гейлорд, Клоус и Безлак, после открытия трансплантационных антигенов переживало кризис. Оптимизм первых выводов сменился весьма мрачными прогнозами о невозможности иммунологической коррекции «собственных» опухолей. Разочарование не замедлило сказаться на числе исследователей, занимающихся проблемой противоопухолевого иммунитета. Многие в сороковых годах ушли в другие области иммунологии или онкологии. Тем больше заслуга тех, кто продолжал изучать реакции организма на свои опухоли, кто верил в существование специфических опухолевых антигенов и разрабатывал методы их обнаружения. В их числе мы с гордостью называем известного советского вирусолога, им-

мунолога и онколога Льва Александровича Зильбера, именно в эти годы создавшего серьезную школу советских исследователей противоопухолевого иммунитета. Ее работы в настоящее время пользуются заслуженным признанием специалистов всего мира.

Уверенность профессора Зильбера в существовании специфических опухолевых антигенов, присутствующих только в злокачественных клетках и в принципе невозможных в нормальных тканях, базировалась на коренных положениях сформулированной им еще в 1944—1946 годах вирусно-генетической теории рака.

Описание существующих теорий причин и механизмов превращения нормальных клеток в злокачественные не входит в задачи этой книги. Однако, во-первых, невозможно говорить об иммунологии рака, не коснувшись этого вопроса, и в первую очередь роли вирусов в возникновении опухолей, и, во-вторых, вирусно-генетическая теория Зильбера в самые последние годы (к великому сожалению, уже после смерти ее автора) получила столь серьезное подтверждение, что мне хочется рассказать о ней немного подробнее.

Мысль о том, что вирус может быть причиной развития рака, была высказана впервые еще в 1903 году сразу двумя исследователями — Боском и Боррелем. Их идея не вызвала сколько-нибудь серьезного интереса со стороны современных им исследователей. В 1909 году в своей речи в Кембридже это же предположение высказал Мечников. «Весьма вероятно... — сказал он, — что раковые заболевания человека также обязаны своим происхождением какому-нибудь вирусу, который усердно ищут, но еще не обнаружили». Но и авторитет Мечникова не изменил скептического отношения к вирусам, как к возможной причине рака. Дело в том, что к 1910 году накопилось изрядное количество работ, демонстрировавших возможность переноса опухоли от одного организма к другому с помощью клеток, но отнюдь не с помощью бесклеточных опухолевых экстрактов, в которых могли бы быть гипотетические вирусы. Эти работы надолго породили серьезное недоверие к вирусным теориям рака. Были также и другие причины.

В 1911 году молодой американский ученый П. Раус впервые показал, что одна из опухолей у животных (саркома у кур) может быть вызвана введением особого вируса. Методические эксперименты были выполне-

ны безукоризненно, и тем не менее долгое время это открытие не производило особого впечатления на ученых-онкологов. Но постепенно накапливалось все больше и больше экспериментальных данных о том, что по крайней мере у какой-то части животных некоторые вирусы действительно вызывают опухоли. Таких данных стало со временем так много, что недавно Раусу — более чем через полвека после открытия! — была присуждена Нобелевская премия.

Итак, вирусная природа некоторых злокачественных опухолей официально признана. Но одно обстоятельство продолжало смущать ученых. Экспериментаторы, инфицируя клетку онкогенными вирусами, превращали их в злокачественные, но при исследовании возникшей опухоли эти вирусы, как правило, найти не удавалось. Виновника и след простыл! Простыл ли? Вот эту задачу и попытался разрешить Зильбер, предложив вирусо-генетическую теорию рака.

По этой теории судьба онкогенных, то есть вызывающих рак, вирусов в корне отличается от судьбы обычных инфекционных вирусов (например, гриппа или оспы), которые, попадая в клетку, размножаются в ней, а затем ее же и убивают. Онкогенные вирусы ведут себя иначе. Их наследственные молекулы встраиваются в наследственный аппарат клетки, которая после этого не гибнет, а, наоборот, становится более жизнеспособной, чаще делится, так что в конце концов образуется опухоль. В этой опухоли частиц вируса нет, но след? След есть, и очень важный. В самом сердце клетки, в ее наследственном веществе, прибавилась чужеродная вирусная вставка, заставляющая клетку и ее потомков быть раковыми и запрещающая возврат к нормальному состоянию.

Красивая и плодотворная теория! Но у нее на пути встала вдруг центральная догма молекулярной генетики. Здесь я вынужден очень коротко повторить основные положения молекулярной биологии, установленные два десятилетия назад.

Наследственное вещество любой клетки — это ДНК, а в шестидесятых годах, когда многие онкогенные вирусы были выделены и изучены, оказалось, что у них очень часто наследственным веществом служит ГНК. Но РНК не может быть встроена в наследственный материал клетки, там есть только ДНК, это хорошо известно. Что же, теория неверна?

Так вот, суть недавних открытий, о которых я собираюсь здесь рассказать, в том, что сейчас доказано: одно звено в этой догме неверно — информация может передаваться не только от ДНК к РНК, но и в обратном порядке — на молекуле РНК может быть построена молекула ДНК. А если это так, то, значит, существует возможность маскировки в геноме клетки не только ДНКовых, но и РНКовых (любых!) онкогенных вирусов, а именно в этом как раз и заключена суть идеи, сформулированной Зильбером.

История открытия такова. В 1964 году малоизвестный американский ученый-вирусолог Говард Темин высказал смелое предположение. Он утверждал, что есть путь для включения наследственной информации РНКовых онкогенных вирусов в ДНКовое наследственное вещество клетки. Этот путь — синтез провируса, отпечатка ДНК с молекулы РНК вируса. Такой отпечаток может быть включен в состав ДНК клетки, и наследственная информация вируса объединится с наследственной информацией клетки, как того и требует теория Зильбера.

Идея Темина была встречена весьма скептически. И понятно, ведь до этого времени никто не наблюдал синтеза ДНК на молекуле РНК. Центральная догма, прочно вошедшая в умы исследователей, утверждала: этого не бывает.

В таких случаях одной гипотезы мало, нужны веские доказательства. И Темин на шесть лет скрылся из глаз критиков «авантюристической» идеи, чтобы в лаборатории получить эти доказательства. Он не знал того, что в это время в Киеве, в лаборатории профессора С. М. Гершензона, получены результаты, подтверждающие его мысль. Мне случилось весной 1966 года быть на студенческой конференции в Ереванском университете, где студентка-дипломница из этой лаборатории докладывала работу, для объяснения результатов которой необходимо было допустить наличие синтеза ДНК на матрицах РНК. Но... Темин не знал тогда Гершензона, а Гершензон — Темина.

Из своего лабораторного заточения Темин появился 29 мая 1970 года на X Международном противораковом конгрессе в Хьюстоне, где он представил первые доказательства синтеза ДНК на РНК онкогенных вирусов. Это была сенсация! Несколько крупных ученых, приехав с конгресса, срочно проверили его данные. Полное подтверждение!

Дальше события развивались необыкновенно стремительно. 13 июня 1970 года в журнале «Нейчур» Темин сообщает, что он обнаружил в вирусах саркомы Рауса принципиально новый фермент — РНК-зависимую ДНК-полимеразу, фермент, обеспечивающий синтез ДНК на РНК. В этом же журнале от 27 июня он приводит экспериментальные доказательства своего открытия. И в этом же номере есть статья уже другой группы ученых о том, что такой же фермент обнаружен в вирусах лейкоза животных. В августе сразу три группы ученых (те, что были на конгрессе) сообщают новые, все более убедительные доказательства синтеза ДНК на вирусной РНК. За короткое время этот фермент был обнаружен во всех онкогенных РНК-содержащих вирусах. Но молекула клеточной ДНК состоит из двух цепочек. В результате синтеза ДНК на РНК образуется гибридная молекула, состоящая из цепочки ДНК и цепочки РНК. Такая молекула тоже не может встроиться в наследственный материал клетки.

И вот две группы, группа Спигелмана и группа Темина, обнаруживают еще один особый фермент: он строит двухцепочечную ДНК на гибридной (ДНК—РНК) молекуле. Принципиальные возражения против вирусогенетической теории рака сняты! Мало того, неугомонный Темин публикует сообщение об открытии еще трех ферментов в вирусах рака — ферментов, которые рвут молекулу ДНК-хозяина и вставляют в разрыв ДНК-провируса.

Логичнейшая цепь крупнейших открытий, которые шли друг за другом в течение всего лишь нескольких месяцев, привела к формированию полного представления о судьбе РНКового вируса в клетке.

Один из авторов монографии «Эволюция вирусогенетической теории возникновения опухолей», профессор Л. Л. Киселев в 1978 году так охарактеризовал состояние вопроса в то время:

«Если в прошедший период основные усилия исследователей были направлены на доказательства этиологической роли вирусов, их изучение, исследование взаимоотношений вирус — клетка, то в будущем центр тяжести должен быть перенесен на углубленный анализ функционирования вирусных генов в составе гепома клетки. Трансформация связана не с вирусом как таковым, а с экспрессией онкогена, входящего в состав клеточного гепома. Можно сказать, что если раньше в вирусогенетической теории основной упор приходился на ее первую

часть — вирусную, то сейчас центр тяжести перемещается на вторую часть — генетическую. Вирусно-генетическая теория будет постепенно перерастать в генновирусную, основной целью которой станет разработка и проверка гипотез о молекулярных механизмах, вовлеченных в цепь событий от онкогена и его экспрессии до трансформации клетки».

Изучение молекулярной биологии опухолеродных вирусов продолжает оставаться одной из наиболее бурно развивающихся областей науки.

Представление о существовании в онковирусах (опухолеродных вирусах) особой части наследственного вещества — онкогена сформировалось опять-таки совсем недавно. Было замечено, что у многих онкогенных вирусов есть свои неонкогенные дубли. (Это я пользуюсь здесь термином, введенным братьями Стругацкими в их замечательной повести «Попедельник начинается в субботу».) И те и другие успешно размножаются в клетках, но одни (онкогенные) их трансформируют (превращают в раковые), а другие — нет. Когда сравнили молекулы их нуклеиновых кислот, то оказалось, что у онкогенных вирусов они на 20 процентов длиннее, чем у таких же неонкогенных. Вполне естественно, что исследователи стали особенно внимательно изучать именно этот «лишний» кусок нуклеиновой кислоты, его и стали называть онкогеном. Позже у конкретных онкогенных вирусов его стали звать геп «сарк» (от «саркома»). Один из главных вопросов: что он кодирует? И вообще: откуда он взялся? Вирус (много раз сравнивали дубли) явно может обходиться и без онкогена. Для размножения в клетке ему вполне хватает трех других своих генов. Один контролирует синтез белка, составляющего сердцевину вируса, другой — обратную транскриптазу и третий — белок наружной оболочки вируса.

В 1973 году, когда всего этого еще не знали, профессор Института вирусологии АМН СССР А. Д. Альтштейн предложил гипотезу, объясняющую появление гена «сарк» в онкогенных вирусах. Эта гипотеза хорошо объясняет и те факты, которые уже были известны к моменту ее появления, и положения, добытые молекулярными биологами потом.

Суть гипотезы в том, что ген «сарк» не вирусного, а клеточного происхождения. Он случайно захвачен в клетке вирусом, когда ДНК-копия его нуклеиновой кисло-

ты была встроена в наследственный материал последней. При размножении вируса по этой копии в клетке строится РНК, которая станет «сердцем» будущих вирусных частиц. И в начале, и в конце встроеной ДНКовой копии вирусного «сердца» расположены собственные гены клетки. Их-то РНКовые варианты и могут случайно попасть в будущее вирусное «сердце». Профессор Альтштейн предположил, что именно таково происхождение вирусного гена «сарк».

В зараженной вирусом новой клетке ген «сарк» уже закономерно встраивается вместе с остальными вирусными генами в клеточную ДНК. Используя ненаучную терминологию, скажу: пристроился. Теперь в зараженной клетке оказываются «лишние» «сарк»-гены. Положение усугубляется тем, что они располагаются в клеточной ДНК не там, где гену «сарк» нормально положено находиться, а там, куда «вирус послал». А это, говоря казенным языком, чревато. Такие события вполне могут привести к расстройству работы всего генома клетки. Дело в том, что в управлении работой каждого гена, в его включении и выключении большую роль играют регулирующие участки ДНК, примыкающие к участкам, кодирующим белки; когда же ген оказывается в чужом для него окружении, он перестает правильно понимать регулирующие сигналы клетки, становится неуправляемым сам и может вывести из строя всю систему управления.

Пока я ничего не говорил о том, какой же белок кодируется геном «сарк» и что этот белок делает в нормальной клетке.

Американский вирусолог Р. Эриксон обнаружил в крови кроликов, у которых были индуцированы опухоли лабораторным штаммом онкогенного вируса, антитела и к белкам самого вируса, и к белку, не входящему в состав вирусных частиц, но появляющемуся в искусственной белок-синтезирующей системе, куда вводили нуклеиновую кислоту вируса. Причем эти антитела соединялись с белковыми молекулами, построенными на том конце вирусной РНК, где находился ген «сарк». Стало быть, с помощью антител к продукту таинственного онкогена исследователи могут узнать, есть ли этот белок в нормальных клетках. Если есть, то сколько его там и сколько в опухолевых клетках, отличается он по своему строению в зависимости от местонахождения, наконец какова функция этого белка. Оказалось, что продукт гена «сарк» есть и в

нормальных клетках. (Вот тебе и «сарк»!) Установили, что это фермент протеинкиназа, катализирующая перенос фосфатных групп с молекулы АТФ (аденозинтрифосфорной кислоты) на белки. Фосфорилированные белки имеют уже другие свойства по сравнению с нефосфорилированными.

Биохимики уже давно знают, что протеинкиназы бывают разные, они обладают высокой специфичностью: каждая фосфорилирует только свой, строго определенный белок. А в сумме, если оценить их место в жизни клетки в целом, так сказать скопом, — это обширный класс ферментов, имеющих важное значение для управления внутриклеточными процессами. Стали более понятны данные о том, что ген «сарк» есть в клетках всех изученных позвоночных животных. А может быть, и беспозвоночных тоже; по крайней мере у морского ежа он есть.

Но клетки-то не все злокачественные! Может быть, в раковых клетках особые протеинкиназы, не совсем такие, как в нормальной ткани? На этот вопрос попробовали ответить прямо, поставив соответствующие опыты. Выяснилось, что в пробирке продукт гена «сарк» фосфорилирует любой предложенный белок. Но так ли он ведет себя в клетке? Может быть, и нет. Клетка — не пробирка, там свой порядок, свои дома и улицы. Кто знает, где в них сидит наш фермент, в одном и том же месте или в разных.

На этот вопрос ответили знатоки строения клетки — цитологи.

Пользуясь по-особому мечеными антителами и электронным микроскопом, они сумели установить, что «сарк»-белок находится в клетке в определенных местах под наружной мембраной, как раз там, где к ней крепятся волокна клеточного скелета. Это известие очень заинтересовало исследователей, потому что уже давно было замечено, что одним из постоянных отличий раковой клетки от нормальной является изменение ее цитоскелета. Может быть, дело обстоит так: «сарк»-ген — это исходно обычный клеточный ген, а протеинкиназа, синтез которой он контролирует, — обычный клеточный фермент. Все это есть и в нормальной клетке, а трансформирующий онкогенный вирус обеспечивает лишь следующую «малость» — фермент появляется, вероятно, не там, где ему положено быть, а там, где ему быть не положено, где его работа приводит, например, к разрушению цитоскелета. Я пишу не

утвердительно, а предположительно, потому что пока прямых таких данных нет, хотя эта точка зрения и кажется многим экспериментаторам близкой к истине.

Но от «так думать» до «доказать» расстояние бывает немалое... И не всегда получается то, что было предсказано. Применительно к рассматриваемому вопросу очередной сенсацией стало сообщение о том, что у вируса саркомы мышей продуктом «сарк»-гена оказалась лактатдегидрогеназа. Как и протеинкиназа, это тоже фермент, но катализирующий уже совсем другую химическую реакцию. «То ли еще будет, ой-ей-ей!» — как поет популярная певица.

Уже установлено, что онкогены некоторых вирусов птиц (совсем разных: одни вызывают рак, другие — лейкемию, а третьи — саркому) оказались весьма непохожими друг на друга. Не найдено ничего общего в строении онкогенов разных ДНК-содержащих вирусов. Похоже, что начало вирусным онкогенам могут давать разные клеточные гены, имеющие отношение к регуляции деления клетки. У экспериментаторов появились основания считать, что некоторые онковирусы вообще не имеют специального гена, продукт которого непосредственно отвечает за трансформацию клетки. Может быть, это как раз те случаи, когда вирус вызывает злокачественное перерождение клетки именно потому, что он ломает нормальный порядок управления работой ее генов.

Пусть вирусный канцерогенез чаще всего явление чисто лабораторное. Анафилаксия у морских свинок (помните?) тоже сугубо лабораторный феномен, а как много дало его изучение для понимания многих распространенных в наше время болезней.

А. Д. Альтшейн: «Важно отметить, что изучение онкогенных вирусов представляет уникальный методический подход к изучению клеточных генов, нарушение работы которых отвечает за трансформацию клетки. Такие гены, включающиеся в состав генома онковируса, могут быть накоплены, очищены; их продукт может быть получен в чистом виде и охарактеризован. Это открывает принципиально новые возможности в изучении механизма канцерогенеза, вызываемого не только вирусами».

Зильбер уже тогда, в сороковые годы, не сомневался в том, что онкогенные вирусы вовсе не исчезают из опухоли, а лишь маскируют свое пребывание в ее клетках. Обнаружить присутствие вируса, считал он, можно по нали-

чению у злокачественных клеток по сравнению с нормальными дополнительными антигенами вирусной природы. Для этого в 1948—1949 годах он разработал оригинальный метод апалитического использования реакции анафилактики, о котором я уже писал выше. В 1954 году в честь шестидесятилетия Зильбера его сотрудники организовали симпозиум по иммунологии опухолей, на котором многие доклады были посвящены применению этого метода для выявления специфических раковых антигенов во многих опухолях. Была представлена целая серия убедительных доказательств отличия антигенной природы различных типов опухолей от нормальных тканей организма. Сотрудники Зильбера Г. И. Абелев и В. С. Цветков в 1960 году разработали метод выделения таких специфических антигенов. Дэй так характеризует их работу: «... это одно из самых значительных достижений в разработке иммунологических методов выделения и изучения свойств специфических раковых белков».

Стало безусловно ясно, что опухолевая ткань содержит дополнительные антигены по сравнению с нормальными клетками того органа, в котором она возникла. Это очень важный вывод. Раз есть специфические раковые антигены, значит, есть объект атаки для иммунных сил организма, значит, возможны иммунотерапия и иммунопрофилактика рака, нужно только разработать подходящие методы. Вновь оптимизм в стане иммуноонкологов, вновь приток исследователей. Весь ход VIII Международного противоракового конгресса в 1963 году в Москве (не случайно в Москве!) был отмечен печатью этих новых надежд.

Однако коварный рак уже в который раз готовил исследователям очередное разочарование. Чтобы объяснить его причины, приведу два характерных примера. В течение 10 лет группа американских иммунохимиков изучала специфический антиген крысиных лимфосарком. После иммунизации им противоопухолевые антитела специфически накапливались в опухолях. Когда успех был уже почти достигнут, когда в руках исследователей были великолепные препараты антител, оказалось, что этот антиген — всего лишь фибрин. Так называется один из давно известных белков, участвующих в свертывании крови и всегда имеющийся в плазме нормальных животных. В этом случае он почему-то избирательно отлагается в опухолях. Второй пример: фетопротейн, выделенный Абелевым и

Цветковым из опухолей печени, тоже оказался известным «незнакомцем»: он всегда есть в организме зародышей и новорожденных животных.

Опять повторялась старая история: добытые факты были надежны, но переход на новый уровень знания менял отношение к ним. И опять нельзя сказать, что усилия были затрачены впустую. Предоставим слово Абелеву, одному из наиболее компетентных специалистов в этой области. Он следующим образом комментирует определение фибриной природы специфического ракового антигена лимфосарком: «К счастью, эта «неудача» не разочаровала часть исследователей. Они продолжили работу на первичных опухолях и опухолях человека и разработали интересный и многообещающий метод выявления опухолей человека и их метастазов с использованием противофибриновых антител, меченных радиоактивным йодом...

Это лишь один пример, иллюстрирующий, насколько важно иметь точное представление об антигенах, в той или иной мере характерных для опухолей; он показывает, как не правы те исследователи, которые сразу же утрачивают интерес к опухолевому антигену, как только оказывается, что в определенных условиях он встречается и в нормальных тканях».

К этому можно добавить лишь то, что разработанный Абелевым способ определения в крови фетопротеина стал признанным методом ранней диагностики некоторых форм опухолей печени человека. А это совсем немало, потому что прогнозы при диагнозе «злокачественная опухоль» в настоящее время в решающей степени определяются временем обнаружения заболевания.

Итак, усилия ученых не пропали даром. Новые надежные пути ранней диагностики — успех не менее важный, чем новые пути лечения. Но как же с лечением? Как с усилением противоопухолевого иммунитета? Да и есть ли он?

Вот на этом фронте в шестидесятых годах опять уныние и пессимизм. Тот же Дэй в 1964 году приходит к выводу, что ни один из известных к этому времени опухолевых антигенов нельзя признать специфически опухолевым (в принципе возможным только в опухоли) в строгом смысле этого определения. Опять исчез объект атаки.

Это было всего несколько лет назад, теперь же уже никто не сомневается в том, что в опухолях есть специфические антигены. Почему же вновь такой поворот мне-

ний? И надолго ли он, не будут ли исследователи в следующем году вновь спрашивать: «А был ли мальчик?»

Думается, что не будут. Основания для такой уверенности есть. Первое из них: все те же онкогенные вирусы, о которых говорил Зильбер. Время подтвердило правильность хода его рассуждений и принципов поиска специфических раковых антигенов. Когда вещества, идентифицированные, то есть определенные, Зильбером и его последователями как специфические опухолевые, оказались «привычными» для организма соединениями, только синтезируемыми в другое время или в других тканях, многим опять показалось, что настоящих специфических раковых антигенов нет.

Все же именно успехи вирусо-генетической теории, о которых я рассказал в начале этой главы, послужили мощным толчком для изучения специфически раковых антигенов. Важное значение в решении этой проблемы имел также опыт обнаружения тех подводных камней, которые не однажды заставляли исследователей пересматривать свои взгляды.

Теперь уже точно установлено, что, во-первых, в клетках любой опухоли возникает целая группа особых антигенов. Если опухоль вызвана вирусом, то, несмотря на маскировку, его всегда можно обнаружить по антигенам, синтезирующимся в опухоли на нуклеиновой кислоте вируса. Эти антигены есть в оболочке трансформированной вирусом клетки, они способны вызывать иммунологическую реакцию хозяина и они одинаковы для разных животных (даже разных видов), если их опухоли вызваны одним и тем же онкогенным вирусом. Во-вторых, опухоли, индуцированные не вирусом, а особыми химическими соединениями, канцерогенами, также имеют специфические (особые в каждой опухоли) антигены, на которые также возможна иммунологическая реакция организма. И в-третьих, в опухолях действительно часто синтезируются белки, отсутствующие в норме в исходной ткани. В то же время для опухолей часто характерно так называемое антигенное упрощение — отсутствие отдельных антигенов, продуцирующихся в исходной ткани.

Итак, объект для иммунологической атаки есть. Но почему же опухоль растет?

Этот вопрос возник не сегодня. Вспомним вновь о линейнонеспецифических опухолях. Для них еще в 1904 году была показана возможность эффективной иммуниза-

ции, и тем не менее обычно такие опухоли развиваются и убивают их носителя. Самые современные (как, впрочем, и старые) исследования вполне определенно говорят о том, что любая опухоль (тем более линейноспецифическая) растет в организме в условиях иммунной реакции со стороны последнего. Доказано, что в организме опухоленосителя есть и лимфоциты, способные убивать опухолевые клетки, и антитела, специфически соединяющиеся с ними.

Иммунная реакция есть, а опухоль растет! Как же так? Противоопухолевый иммунитет преподносил исследователям и не такие сюрпризы. Еще в далеком 1907 году впервые было замечено совсем парадоксальное явление. С. Флекспер и Дж. Джоблинг сделали тогда вслед за Гейлордом и его коллегами одну из первых попыток иммунизировать животных против рака. Они вводили здоровым крысам убитые нагреванием клетки крысиной саркомы, а затем трансплантировали эту же опухоль иммунизированным и контрольным животным. Опухоль после такой подготовки реципиентов стала у них расти... лучше. Вот те на! Усилили иммунитет, а опухоль не только не отторгается, но, напротив увеличивается еще быстрее.

В 1910 году М. Халенд опять пытается получить иммунитет против рака. На этот раз у мышей. Этот исследователь для иммунизации брал опухолевые клетки, убитые не нагреванием, а замораживанием. Результат? Тот же. У иммунизированных мышей трансплантированная опухоль росла быстрее. После этого многие ученые сами убедились, что никакой ошибки в постановке экспериментов не было. Опухоль после иммунизации растет быстрее.

Из-за полной непонятности этого явления лет 40 назад его окрестили феноменом XYZ, чтобы сразу было видно, что здесь какая-то загадка.

Загадка эта и теперь до конца не разгадана, но все же многое стало понятнее. Феномен усиления (теперь уже так называют это явление) имеет иммунологическую природу. Доказано, что его действие обусловлено появлением антител. Если взять сыворотку крови от иммунизированного животного и ввести здоровой мыши, то у нее тоже удастся получить усиление роста трансплантированной опухоли. Значит, иммунные силы способны не только бороться с трансплантатом, но и поддерживать его.

В 1958 году американский ученый П. Горер предложил гипотезу, объясняющую, почему опухоль растет,

несмотря на наличие чужеродных для организма антигенов. По этой гипотезе, основанной на феномене XYZ, клеточный (лимфоциты) и гуморальный (антитела) факторы противоопухолевого иммунитета не помогают друг другу, а, напротив, антитела мешают работать лимфоцитам. Пока иммунные силы выясняют отношения друг с другом, опухоль растет да растет. Вот где диалектическое единство природы! С одной стороны, противоопухолевый иммунитет — основная форма защиты против рака, а с другой — он же иммунологическая основа существования антигенно отличной опухоли в организме. Эта гипотеза имеет сейчас много сторонников. В нашей стране она успешно разрабатывается в лаборатории генетики рака Института генетики и цитологии АН БССР.

Детальное изучение роли антител в иммунитете против рака привело к тому, что теперь уже речь идет о трех разновидностях противоопухолевых антител. Одни антитела — настоящие антитела. Они действительно борются со злокачественными клетками. Другие — блокирующие антитела, то есть мешают бороться лимфоцитам, блокируют их действие. И третьи — совсем плохие, усиливающие, то есть стимулируют, размножение опухолевых клеток. Все виды антител, так же как и иммунные лимфоциты, появляются в процессе роста опухоли или после искусственной иммунизации. Перед иммуноонкологами стоит теперь задача найти такие условия, способы стимуляции иммунитета, чтобы поддержать (усилить) лимфоциты и «хорошие» антитела и избавиться от «плохих».

Антагонизм клеточного и гуморального факторов противоопухолевого иммунитета — одна из причин развития опухолей, несмотря на иммунологическую реакцию организма.

Другая причина — это то, что опухоль способна маневрировать, уходить от атаки иммунитета. Отбор работает не только на уровне организмов; отдельные клетки многоклеточного организма также постоянно селективируются факторами окружающей среды. Для опухолевых клеток одним из таких факторов оказывается иммунное давление со стороны организма. В опухолевых тканях, так же как и в любых других, постоянно возникают разнообразные генетические изменения — мутации. Из-за них любая опухоль — это не однородная генетическая масса клеток, а разноликое сообщество, гетерогенная популяция

их. Если в искусственных условиях в пробирке на клетки одной опухоли подействовать специфическими антителами к ней, погибают не все, а только часть опухолевых клеток. Оставшиеся раковые клетки и их потомки уже устойчивы к этим антителам.

Так же неодинаково чувствительны разные клетки одной и той же опухоли к действию иммунных лимфоцитов. Иммунитет выбивает в опухоли одну часть клеток, но размножаются злокачественные клетки другой ее части, уже устойчивой к этой атаке; организм вырабатывает новые антитела и лимфоциты к уже новым антигенам опухоли, а она вновь меняет свое лицо. Как видим, в борьбе организма и опухоли используются те же приемы, что и в противоборстве организма и инфекции.

О третьей причине успешного противостояния опухоли иммунным силам я уже упоминал в предыдущей главе. Развиваясь, опухоль и факторы, ее вызывающие (вирусы и канцерогены), оказались способными активно подавлять иммунные реакции организма. Снижение нормального иммунитета — одно из необходимых условий развития и роста опухоли.

Четвертая уловка опухолевых клеток, позволяющая им избежать иммунологической атаки, — маскировка опухолевых антигенов. Впервые вопрос о подобном явлении поднят английскими учеными Дж. Карри и К. Бэгшоу в 1967 году в связи с изучением особой опухоли — хорионэпителиомы, развивающейся у женщин из остатков плода. Само существование подобных опухолей удивительно с позиций иммунологии. Плод всегда не свой, в его клетках, как и в клетках хорионэпителиомы, всегда есть антигены отца, чужеродные для матери, и все же опухоль растет. Почему?

Различными путями было установлено, что чужие антигены есть в оболочке опухолевых клеток, но они прикрыты нейтральным (неантигенным) слоем особых веществ — мукополисахаридов. Они-то как раз и мешают лимфоцитам распознавать иноземцев. Если обработать опухолевые клетки специальным ферментом, называемым нейраминидазой, который освобождает их от этой защиты, лимфоциты успешно расправляются с врагом. Мукополисахаридное покрытие не есть оригинальное изобретение опухолевых клеток. Этот прием обеспечивает нормальное развитие чужеродного плода в материнском организме, поэтому он и создан эволюцией. Опухолевые клетки,

по-видимому, часто «используют» этот прием для своих «целей».

Доктор Бэгшоу так описывает ситуацию:

«Есть три этапа иммунологической реакции. Первый — рекогносцировка, опознавание врага; второй — сосредоточение сил, необходимых и достаточных для атаки; третий — эффективное проведение атаки. Но судя по всему, при соотношении плод — материнский организм, а быть может, и при некоторых опухолях, если не при всех, невозможна сама рекогносцировка, эта важнейшая предпосылка всего остального. Она невозможна из-за дымовой завесы, которая укрыла противника. Удастся нам рассеять дымовую завесу — значит, рекогносцировка будет предпринята, а вслед за ней наступят и остальные фазы иммунологической реакции».

Группа американских иммунологов из Массачусетской центральной больницы пришла к выводу, что некоторые злокачественные клетки избегают обнаружения иммунными силами организма благодаря тому, что способны формировать вокруг себя настоящий кокон из фибрина. В обычных условиях этот белок образуется лишь в местах кровотечений. Именно из него формируются тромбы, которые эти кровотечения останавливают. Это в норме. На ранних стадиях развития некоторые опухоли выделяют вещества, отвечающие за образование фибринового геля. Одно из этих веществ способствует утечке плазмы из кровеносных сосудов вблизи опухоли, другие превращают фибриноген, который входит в состав плазмы, в фибрин, третьи «отгоняют» иммунные клетки от оболочки, образующейся вокруг раковых опухолей.

В результате таких биохимических манипуляций опухоль «заставляет» организм рассматривать себя как рану, которая подлежит излечению, а не как смертельно опасное чужеродное тело. Таким образом, она становится чем-то вроде хитроумного паразита, который ловко использует защитный механизм хозяина против самого хозяина.

Наконец, как мне кажется, очень интересен еще один момент взаимоотношений опухоли и иммунных сил. Онкогенные вирусы значительно раньше Медавара и Гашека «открыли» для себя явление иммунологической толерантности. Эти вирусы существенно отличаются от инфекционных тем, что они не заразные. Если взрослому животному, не знакомому с тем или иным онкогенным

вирусом, искусственно ввести его, то, как правило, опухолей не возникает. Более того, животное станет иммунным к любой опухоли, вызванной этим вирусом.

Но если тот же вирус ввести новорожденному животному, когда иммунная система еще не сформирована, опухоли не заставят себя долго ждать. И причина здесь не в том, что в несформированном еще организме вирус успевает сделать свое черное дело — превратить нормальные клетки в злокачественные, пока спит иммунитет. Опухоли во многих случаях (например, при раке молочной железы у мышей) развиваются все равно лишь у взрослых животных, через много месяцев после заражения вирусом. Но оказалось, что задолго до появления опухоли зараженное в новорожденном состоянии животное уже отличается от неинфицированных собратьев по иммунологической реакции на опухолевые индуцированные вирусом антигены. Если совершенно одинаковым взрослым линейным мышам, разнящимся только тем, что одни заражены при рождении вирусом, а другие нет, перевить одну и ту же вызванную этим вирусом опухоль той же линии, то она у вирусных мышей будет расти по крайней мере в два раза быстрее, чем у невирусных. Причина? Иммунологическая толерантность к индуцированным вирусом антигенам. Сразу после попадания в организм вирус создает такие антигены в пока еще нормальных (незлокачественных) клетках. До появления опухоли еще далеко, но с раннего детства развивается толерантность к ее специфическим раковым антигенам.

Онкогенные вирусы заранее готовят себе поле деятельности, заранее стараются размножить или даже перевербовать — в любом случае сделать небоеспособной армию организма — его иммунные силы. Для этого онкогенные вирусы эволюционно «выбрали» другой, отличный от инфекционных вирусов путь распространения. Если для последних наиболее характерна «горизонтальная» передача — от больного к здоровому, то онкогенные вирусы распространяются, как правило, «вертикально»: от родителей к детям, причем стараются попасть к последним как можно в более раннем возрасте.

Для решения этой задачи эволюция «предложила» им три пути. Первый — идеальный «с точки зрения» вируса — это встроить ДНКовую копию своей РНК в наследственное вещество половых клеток многоклеточного организма. В этом случае вирус становится составной

частью клетки и может многие поколения спокойно ждать своего часа (подходящих условий). Вероятность такой передачи одинакова по отношению к матери и отцу. Второй путь — заражение в материнском организме эмбриона через плаценту. И третий, открытый у мышей в тридцатых годах, — передача через материнское молоко. Понятно, что в двух последних случаях вирус передается детям от матери.

Имеет смысл рассказать о последнем пути немного подробнее. Когда были выведены различные линии мышей, в некоторых из них почти у 100 процентов самок к определенному возрасту возникали опухоли молочных желез. В других линиях таких опухолей не было вовсе. Первые стали называть высокоракowymi, а вторые соответственно низкоракowymi. Но затем обнаружили, что если поворожденных мышат низкораковой линии подсадить на воспитание к кормящей самке из высокораковой разводки, то у определенного процента (100 не 100, а все-таки 20—30 процентов) выросших самок возникают опухоли молочной железы.

Стали изучать молоко самок высокораковой линии и доказали, что в нем присутствует особый вирус (фактор молока), который и становится виновником появления опухолей. Этот вирус называют теперь вирусом Биттнера, по имени американского генетика, впервые сделавшего описанные выше опыты.

Естественно, очень остро встал вопрос: может ли быть подобный вирус в материнском молоке человека? Электронный микроскоп позволяет разглядеть в человеческом молоке какие-то вирусные частицы. Но имеют ли они отношение к раку?

Наиболее убедительный анализ этого вопроса проведен Райсой Павловной Мартыновой. Она разыскала и обследовала взрослых дочерей (старше 30 лет) почти четырех тысяч матерей, больных раком молочной железы. Среди этих четырех тысяч женщин оказалось 96 человек, не вскармливавших грудью своих детей. У них было 123 взрослые дочери. Рак у двух из них. Из 154 женщин, вскормленных матерями, впоследствии заболевшими раком, опухоль молочной железы была обнаружена только у троих. Разницы фактически нет.

Мартынова не удовлетворяется этим результатом. Она считает, что слишком мала выборка. «В Советском Союзе, — шутливо сетует она, — к сожалению, сохранился

старый обычай — матери сами кормят своих детей. Вот если бы я могла провести эту работу в Америке, где уже давно многие мамы перевели своих детей на полное искусственное вскармливание, в сравниваемых группах были бы не сотни, а тысячи женщин. Соответственно выводы были бы значительно надежнее».

Но в начале шестидесятых годов по причинам отнюдь не географического свойства поехать в Америку и провести там такое исследование не представлялось возможным. Поэтому доктор Мартынова разработала новый надежный метод для решения крайне важного вопроса. Если у человека, как у мышей, особенности молока матери играют определяющую роль в развитии опухолей молочной железы, то частота рака среди родственниц больной по матери (общее в прошлом молоко бабушки или прабабушки) должна быть выше, чем среди ее родственниц по отцу. Было обследовано почти по три тысячи родственниц больных женщин с той и другой стороны. Раковых больных среди них оказалось 1,76 процента и 1,78 процента соответственно. Разницы нет. Заключение: «Феномен, аналогичный обнаруженному у мышей, обладающих «фактором молока», у человека не имеет места».

Мама! Спокойно кормите своих детей сами!

Вернемся к противоопухолевому иммунитету. Несмотря на огромный прогресс в понимании взаимоотношений опухоль — иммунные силы организма, до полной ясности еще далеко. Взять ту же иммунодепрессию и ее влияние на развитие злокачественных новообразований. Выше я приводил убедительные данные разных исследователей о том, что угнетение иммунологических функций, необходимое при пересадке органов, резко повышает вероятность развития рака у человека. На экспериментальных животных показано, что эти же воздействия ускоряют рост лимфононеспецифических опухолей, увеличивают количество метастазов, уменьшают продолжительность жизни больных животных. Иммунодепрессия снижает длительность латентного периода и увеличивает число опухолей при введении мышам, крысам и хомячкам химических канцерогенов или при заражении их многими онкогенными вирусами. Все эти данные и послужили основанием для постулирования существования противоопухолевого иммунитета и гипотезы иммунологического надзора.

Но вот в одной из предыдущих глав я рассказывал о том, что удаление тимуса (тимэктомия) в раннем возрасте

является одним из самых действенных способов угнетения иммунитета. Естественно было ожидать, что раппия тимэктомия будет резко стимулировать злокачественные процессы. И действительно, в экспериментах многих исследователей у тимэктомированных животных паблюда-лось более интенсивное развитие трансплантированных опухолей и ускорение их возникновения после введения химических канцерогенов. При заражении хомячков, крыс или мышей различными онкогенными вирусами тимэкто-мия также стимулирует развитие опухолей. Казалось бы, все так и должно быть, все сходится с концепцией имму-нологического падзора и с существованием службы имму-нологической борьбы с опухолями. Окончательному утвер-ждению этой идеи мешал только один многократно про-веренный факт: у мышей высоколейкозных линий (100 процентов животных заболевают к полутора годам лейкозом без всяких специальных воздействий со сторо-ны человека) удаление тимуса приводит к резкому сни-жению числа заболеваний. Но это обстоятельство не очень смущало исследователей. Во-первых, лейкоз у мышей, как правило, начинается в самом тимусе. Значит, убирая тимус, мы заранее убираем источник опухолевых клеток. Во-вторых, даже если лейкоз возникает в других лимфопидных органах, в тимусе продуцируется гормон (или гормоны), стимулирующий размножение лимфопид-ных клеток,— процесс, способствующий их злокачествен-ному превращению. Удалили тимус — снизили вероят-ность возникновения лейкоза.

Тоже вроде бы все понятно, хотя здесь и проявляется один из парадоксов, которыми так богаты взаимоотноше-ния опухоли и организма: с одной стороны, тимус регули-рует прямой иммунный ответ на чужеродные антигены, а с другой — оказывается необходимым для появления п размножения лейкозных клеток, которые, как теперь из-вестно, содержат чужеродные антигены. Суммарный ре-зультат этих двух сторон деятельности тимуса и опреде-ляет в известной степени, быть или не быть лейкозу. Воз-можно, этот результат предопределен наследственными особенностями животных высоколейкозных линий или создается в определенных ситуациях (облучение, действие канцерогенов и т. д.). Но общий вывод таков: понижение частоты лейкозов у тимэктомированных мышей — понят-ное исключение из общего правила. В начале шестидеся-тых годов свели концы с концами. Но не прошло

много времени, как обнаружилось еще одно исключение, объяснить которое было значительно труднее.

В 1964 году американский исследователь Карлос Мартинез решил выяснить, как влияет удаление тимуса на развитие спонтанных опухолей молочной железы. Он удалил тимус у шестидневных мышат особой линии, у самок которых при участии упоминавшегося уже вируса Биттнера в 90 процентах случаев обычно развиваются опухоли молочной железы. Когда оперированные зверьки достигли десятимесячного возраста, оказалось, что опухолей у них возникло в два раза меньше, чем у контрольных мышей. Когда опыт закончился (мыши умерли: какая от опухолей, а какая от старости), оказалось, что у оперированных животных опухолей было не только меньше, но и те, что возникли, появились значительно позже, чем у нетронутого контроля. Вот тебе и иммунодепрессия! Здесь уже не сошлешься на подвластность молочной железы физиологическому контролю со стороны тимуса.

«Хотя почему бы и нет? — подумала Глория Хеппнер, сотрудница Вашингтонского университета.— Ведь тимус не только центральный орган лимфоидной ткани, но и эндокринная железа. Развитие опухолей молочной железы, как давно известно, в большой степени зависит от гормонального баланса в организме. Может быть, при удалении тимуса в случае опухолей молочной железы на первый план выступает не иммунодепрессивный эффект операции, а сдвиг продукции гормонов в неблагоприятную для опухоли сторону. Может быть, у тимэктомированных мышей вообще недоразвиты молочные железы».

Она тщательно проверила свое предположение. Нет, после тимэктомии молочные железы никак не страдают. Причину искать нужно в другом. В чем же? Вирус. Размножение вируса, вызывающего опухоли, может быть снижено в отсутствие тимуса. Проверили и это предположение. Опять не то. У оперированных мышей частиц вируса оказалось ничуть не меньше, чем обычно. Так в чем же дело? Окончательного ответа пока нет.

Когда мы несколько лет назад заинтересовались этой проблемой, директор нашего института и руководитель наших работ Дмитрий Константинович Беляев посоветовал посмотреть, нет ли различий в тимусах мышей высоко- и низкораковых линий. Возможно, удаление тимуса у мышей высокораковых линий не стимулирует, а скорее

тормозит развитие опухолей молочной железы как раз потому, что эти животные генетически отселекционированы на высокораковость. Может быть, в результате селекций отобраны особые генетические варианты тимуса и всей связанной с ним системы иммунного ответа на опухолевые антигены, так что иммунитет не защищает организм от опухолей, а стимулирует их возникновение. То, что иммунитет способен не только бороться с опухолевыми клетками, но и способствовать их размножению, как нам известно, возможно. И то, что наследственность в значительной степени определяет силу иммунной реакции на различные антигены, в настоящее время также надежно установлено. Если учесть, что при отборе мышей на высокую частоту возникновения опухолей молочной железы антигенность развивающихся новообразований была относительно постоянной (эти опухоли вызываются одним и тем же вирусом, передаваемым с молоком матери из поколения в поколение), то предположение о возникновении у таких животных особой (ненормальной) наследственно обусловленной тимусзависимой иммунной реакции, нам кажется, достаточно обоснованно.

В общем, мы сравнили тимусы мышей различных линий в течение всей их жизни. Для этой цели пришлось забить около двух тысяч животных. Сразу бросилось в глаза, что даже по самым грубым оценкам (по массе органа) тимусы мышей разных линий сильно отличаются друг от друга. У мышей, для которых характерно развитие лейкоза, тимус всегда был в два раза больше, чем у обычных беспородных лабораторных животных. У мышей же тех линий, где часто встречается рак молочной железы, тимус всегда в два-три раза меньше, чем у тех животных, где никакого отбора не было. А вот тимус мышей низкораковых линий, несмотря на длительное близкородственное разведение, сохранился на уровне нормы. Значит, есть определенное соответствие: есть в линии рак — измененный тимус, нет его — нормальный.

Но это хоть и факт, но, возможно, факт случайный. Тогда мы взяли потомство мышей, полученное от самки высокораковой линии и самца — низкораковой. Таким животным можно беспрепятственно пересаживать органы от мышей родительской линии. Мы им вскоре после рождения удалили тимус, но взамен его трансплантировали аналогичный орган от высоко- или низкораковых мышей и получили генетически одинаковых животных с разными

ми тимусами. Когда они выросли, перевили им опухоль молочной железы. Там, где был высокоракковый тимус, она выросла у всех зверят, а вот там, где низкоракковый, у трети животных опухоль не росла совсем. Выходит, тимусы действительно разные.

Но что же характерно для высокоракковых мышей? Постоянное присутствие онкогенного вируса, который во время формирования иммунитета вносит свои коррективы в его будущую активность. А если вируса не будет, «испортится» иммунитет или нет? Мы опять удалили тимус на первой неделе после рождения у мышей той же линии, однако на этот раз не получавших с молоком матери вирус Биттнера. Когда животные повзрослели, мы посмотрели, как у них растет опухоль. Оказалось, что без вируса тимэктомия вовсе не тормозит роста опухоли, а в некоторых экспериментах даже ускоряет ее развитие. Значит, «испорченный, вредный» иммунитет — опять-таки результат заблаговременной деятельности вируса, а не следствие того, что это какая-то особая форма опухоли.

Опухоль, онкогенные вирусы и другие канцерогены умудряются замаскировать антигены, подавить иммунитет, обезвредить его и даже перевербовать на свою сторону, а бедному организму остается только умирать от рака. Куда же смотрела эволюция, которая по всем соображениям должна быть беспристрастна к борющимся сторонам? Как это она допустила такое?

А она и не допускала. Ведь опухоли в подавляющем большинстве случаев развиваются лишь после того, как рождено и уже воспитано потомство, то есть тогда, когда главное (с точки зрения эволюции) сделано — выполнена функция воспроизводства. Отбор признает только один показатель — размножение, а здесь опухолевая болезнь (в том виде, в каком она сейчас известна), как правило, не помеха. Вот и получается, что эволюционно здесь все в порядке.

Но это, конечно, не значит, что все в порядке с точки зрения человека. Человек никогда не смирится с тем, что каждая пятая смерть в развитых странах — это смерть от рака. Можно ли изменить положение, так ли непобедима болезнь? Можно. Залог этому — миллионы людей в мире, вылеченных от рака. Залог тому — все большее понимание причин болезни, ее уловок в борьбе с организмом, слабых мест последнего. Эволюция отодвинула рак за детородный период и умыла руки. Но человек должен разо-

браться, какие механизмы сдерживают развитие опухолей в молодом возрасте и что ломается, изнашивается в пожилом. Он должен разобраться в этом и научиться восстанавливать повреждения. Для этого нужны экспериментальные животные, для этого нужны высоко- и низкоракочные линии их.

Нужно понять, в чем слабые места первых и сильных вторых, понять и найти способы сделать сильными всех. Это будет. Еще один залог — человеческие силы, брошенные на решение проклятой проблемы. Об этих силах хорошо написал Бернارد Глемзер в своей книге «Человек против рака»:

«Это особенные люди, и постороннему наблюдателю кажется, что они не от мира сего. Сколько лет предстоит им еще так вот трудиться — 50 или 250? Никто не знает. Но они с головой ушли в свою работу — в ферменты, в нуклеиновые кислоты, в клеточные мембраны, в статистические данные о раке печени среди банту, в действие, оказываемое на женщин Аляски жевание тюленевой кожи. Ни о чем другом они, пожалуй, и не думают, без остатка отдавая себя своему долгу. Род человеческий не так уж плох, если он произвел на свет борцов против рака. Я восхищаюсь ими и нахожу, что они творят чудеса. Я горжусь своей принадлежностью к одному с ними человеческому роду».

«ЗА» ИЛИ «ПРОТИВ» ИММУНИТЕТ ПРИ РАКЕ?

Читатель вправе удивиться: автор говорил, говорил об иммунном надзоре, пел хвалебные гимны защитным силам организма и вдруг это «или». Стало быть, может и так и этак? Может быть, при раке иммунитет бывает и вреден? Все правильно, есть и такая точка зрения, об этом и пойдет речь.

Вот названия некоторых статей из весьма авторитетных международных научных журналов: «Вопросы онкогенеза: стимулирует или препятствует иммунитет возникновению опухолей», «Иммунная реакция как стимулятор опухолевого роста», «Иммуногический онкогенез (гипотеза)», «Стимуляция лимфоцитами рака», «Иммуностимуляционная теория развития опухолей». И так далее...

Авторы последней упомянутой работы — Р. Прен и М. Лаппе так определяют основное содержание предлагаемой точки зрения:

«В самой простой форме сущность гипотезы иммуностимуляции заключается в том, что специфическая иммунная реакция, возможно, лишь иногда развивается до такой степени, чтобы сдерживать рост неоплазм, в то время как более низкая степень иммунной реакции, напротив, способствует росту зарождающихся опухолей. Согласно этой гипотезе, иммунная реакция может иногда вызывать рост опухоли более быстрый, чем это можно ожидать при полном отсутствии иммунной реакции».

Видите, речь идет не просто о неладах во взаимоотношениях различных факторов иммунитета друг с другом. Формулируется положение, что бывает вредный противоопухолевый иммунитет. Хотя какой же тогда он противоопухолевый — скорее «за»опухолевый, или, если больше щадить грамматику (но отнюдь не слух!), опухолеиндуцирующий иммунитет. Все равно получается как-то очень уж непривычно: вредные защитные силы... Правда, мы уже смирились с тем, что есть аллергии и аутоиммунные болезни, когда иммунитет «против», но при раке! Нет, здесь надо попробовать разобраться.

Во вступительной части своей статьи Прен и Лаппе подчеркивают, что предлагаемая ими концепция не должна противопоставляться концепции иммунного надзора, что она скорее дополняет ее, чем противостоит. Однако в заключении работы авторы, развивая свои положения, вынуждены признать, что если их гипотеза верна, то некоторые представления относительно иммунного надзора придется пересмотреть.

Взять хотя бы проблему происхождения лимфоидной системы.

Бернет полагает, что лимфоидная система у позвоночных возникла для того, чтобы предотвратить угрозу неоплазм. Авторы гипотезы иммуностимуляции опухолей признают, что последовательное развитие их представлений неизбежно приводит к иному выводу, а именно: «Относительно малое число неоплазм у беспозвоночных объясняется недостаточностью иммунной системы, способной помочь раннему росту трансформированных клеток».

По одним представлениям, лимфоидная система эволюционно возникла для борьбы с опухолями, а по другим — опухоли это расплата за ее возникновение!

Нет повести запутанней на свете, чем повесть та — о раке и иммунитете...

Да простит мне читатель такое переименование бессмертной классики, но ведь и правда: появление иммуностимуляционной теории в очередной раз круто изменило взгляд на проблему. До этого все было так логично, стройно, убедительно и вдруг: «Ревизия иммунного надзора». Именно так называлась одна сравнительно недавняя научная публикация.

Масла в огонь полемики подлили уникальные данные, полученные при наблюдении за генетически бестимусными мышами. Первое сообщение о животных с этой врожденной патологией было сделано в 1962 году. Отличительной внешней особенностью таких мышей является отсутствие волосяного покрова. Поэтому они получили название «нюды» (от французского nu — голый). В 1966 году проведено изучение наследования этой патологии и показано, что она вызвана мутацией одного гена. (Известны и другие мутации, дающие тот же результат.) Интерес именно к этой мутации резко возрос, после того как было установлено (1968—1970), что у нюдов нет тимуса. Центральный орган лимфоидной системы у таких животных не закладывается вовсе. Помните, как сильно эффект удаления тимуса зависит от возраста, в котором была сделана операция? А тут генетически обусловленная тимэктомия, произведенная еще до появления в организме тимуса! У таких мышей никаких Т-лимфоцитов в организме не находят совсем. Вот объект — мечта иммунолога! По крайней мере мечта для нас, столько провозившихся с операциями по удалению тимуса у маленьких-маленьких — не старше шестидневных — мышат.

Научные работники независимо от места, где они живут и работают, обычно хорошо понимают, что все они — «в одной лодке» и должны помогать друг другу в изучении природы. В ответ на наше письмо обладатели уникальной колонии мышей-мутантов Р. Робертс и Д. Фальконер из Эдинбурга любезно согласились прислать нам четырех внешне совершенно обычных мышей, в одной хромосоме которых, однако, содержался таинственный ген. Мы уже знали из публикаций, что мутация этого гена рецессивна, а значит, мышенок рождается нюдом только тогда, когда мутация есть в обеих хромосомах седьмой пары.

Содержание бестимусных мышей дело весьма непростое: мыши очень чувствительны к инфекции — тимуса-то

нет. Поэтому, естественно, посылать из Эдинбурга в Москву было решено гетерозиготных мышей. И вот наконец-то мы получили международную телеграмму, что такого-то числа таким-то рейсом в аэропорт Шереметьево придут четыре (две самки и два самца) двухмесячные гетерозиготные мышки. Директор нашего института академик Д. К. Беляев (вся операция стала реальностью благодаря его предварительной договоренности в Англии) отправил меня в Москву. И вот я в Шереметьево, садится самолет, выходят сначала пассажиры, потом экипаж... Про мышей никто ничего не знает. Жду еще один рейс — мышей нет. Лечу домой в Новосибирск. Через несколько дней получаем письмо: «Мышей не отправили, так как не получили подтверждения вашего намерения встретить в Москве ценных пассажиров. Теперь можем отправить их такого-то, ждем вашу телеграмму».

Даю телеграмму, снова лечу в Москву, еду в Шереметьево, встречаю лондонский рейс — мышей нет. Никто ничего о них не слышал. Что делать? Начальство порта помогает мне связаться по телетайпу с аэропортом Лондона. Там тоже никто о ценных мышах ничего не знает. Не солоно хлебавши опять лечу в Новосибирск. Там уже ждет телеграмма из Эдинбурга: мышей не смогли отправить в Лондон, так как именно в этот день профсоюз летчиков Шотландии проводил однодневную забастовку.

Бог мой! Первый раз в жизни у меня на пути встала классовая борьба. Опять обмениваемся телеграммами, опять договариваемся, мои друзья дежурят в Шереметьево, потом Домодедово, потом Толмачево (Новосибирский аэропорт) и наконец родной Академгородок. Конечно же, ценные пассажиры попадают сюда глубокой ночью, конечно же, в воскресенье, конечно же, их встречает Тамара Сергеевна Морозкова — главный зоотехник нашего viva-рия. В общем, все кончилось хорошо.

Было это в начале семидесятых годов — время самого пика популярности концепции иммунного надзора. Она так завладела умами исследователей, что казалась безусловной. А нюды — ведь это самой природой придуманный способ решающего подтверждения.

Надзор, по Бернету, осуществляется иммунной тимусзависимой системой, она же контролирует и трансплантационный иммунитет. У нюдов нет тимуса, нет Т-лимфоцитов. Им, наверное, можно пересаживать любые ткани, у них, наверное, совсем нет иммунного надзора, у

них, наверное, очень часто возникают злокачественные опухоли. В общем, недостатка в прогнозах не было, все казалось таким понятным, оставалось только экспериментально подтвердить ожидаемое.

В результатах, по-моему, никто не сомневался. Тем более что часть прогнозов сразу же блестяще подтвердилась. Было установлено, что нюдам без каких-либо дополнительных иммунодепрессивных воздействий удастся пересаживать многие опухоли человека, трансплантировать разные ткани человеческих эмбрионов. Трансплантационный иммунитет у нюдов не работает, что и было предсказано... В 1974 году сразу несколько коллективов показали: при искусственной индукции у мышей опухолей вирусом полиомы мутация, приводящая к отсутствию тимуса, как и было предсказано, резко повышает чувствительность мышей к онкогенному действию вводимого вируса.

Вот совсем краткое описание одного подобного опыта. Бестимусным мышам и их нормальным однопаметным братьям и сестрам в 6—8-недельном возрасте внутрибрюшинно вводили большое количество частиц вируса полиомы. Через 12 недель у всех нюдов регистрировался рак кожи, у 36 процентов их была еще и костная саркома, у 27 процентов бестимусных животных находили еще и рак почек. В контроле никаких опухолей не было.

В этой же работе авторы сообщили, что внутримышечное введение шестерым взрослым бестимусным самцам по 1000 частиц вируса саркомы мышей уже через три недели привело к появлению заметных новообразований. В контроле у 12 мышей, имевших тимус, опухоли не развились.

Все так и ожидали... Ура Бернету! А что же спонтанные опухоли — надзора-то нет? В 1973 году появилось первое сообщение о развитии у гомозиготной «голой» мыши спонтанной опухоли тонкой кишки. Опухоль возникла у 6-месячной (по-мышиному уже немолодой) самки из ткани Пейеровой бляшки. Гистологическая опухоль — злокачественная лимфома.

Казалось, что это первая ласточка среди сообщений о спонтанных опухолях у бестимусных мышей. Но... больше их пока не было. Да и в этом случае смущало то, что обнаруженная опухоль относилась как раз к тому типу новообразований, в происхождении которых логично винить не нарушение надзора, а хроническую гипертрофию В-

системы иммунитета, характерную для бестимусных мышей.

А как же концепция иммунного надзора? В лагере ее сторонников и почитателей пока все было спокойно: столько предсказаний уже подтвердилось, подтвердится и последнее (между прочим, решающее): у бестимусных мышей обнаружат много-много спонтанных опухолей. Дайте только срок... Дали. Прошло несколько лет, нюдов научились выращивать и содержать уже не недели, а многие месяцы, но сообщений о появлении у них спонтанных опухолей пока нет. В 1974 году в Копенгагене была выполнена уникальная работа на нюдах. Ее авторы Ригард и Повлзен тоже получили из Эдинбурга от Фальконера и Робертса две пары гетерозиготных мышей. Их размножили, поместили в полустерильные условия и научились сохранять им жизнь. В этом и была соль эксперимента: долго наблюдать за многими нюдами, чтобы затем у всех павших гистологически изучать ткани всех органов, попытаться найти, конечно, если они есть, спонтанные опухоли.

Под наблюдением находилось 7900 бестимусных мышей от рождения до 3-месячного возраста и 2900 животных, проживших около семи месяцев. Мышей регулярно осматривали с целью обнаружения спонтанно развивающихся неоплазм. Несмотря на явное нарушение клеточного иммунитета, ни у одной мыши не было обнаружено развития спонтанных новообразований.

Сторонники теории Бернета обычно объясняют полученные данные, руководствуясь представлениями о существовании иммунного надзора.

Указывается, например, что из-за малой продолжительности жизни «голых» мышей срок наблюдения был недостаточным для обнаружения последствий отсутствия надзора. Действительно, так называемые спонтанные неоплазмы развиваются у мышей большинства высоко-раковых линий в возрасте около одного года, да и то только после предварительной длительной селекции на высоко-раковость. Для обнаружения таких опухолей наблюдение до 7-месячного возраста может быть и недостаточным у обычных животных. Все это так, но при этом не нужно забывать, что Ригард и Повлзен имели дело с особями, у которых вообще отсутствовал тимусзависимый иммунитет. Если, как считает Бернет, зависимый от тимуса иммунный надзор является основным фактором, препятствующим

щим превращению в опухоли всегда имеющих в многоклеточном организме злокачественных клеток, то у бестимусных мышей неоплазмы должны развиваться значительно раньше, чем у обычных животных. Этого, как показало исследование, не происходит. Значит, или неверно, что трансформированные, перерожденные клетки появляются часто даже без специальных канцерогенных воздействий, или у бестимусных мышей иммунный надзор осуществляется не тимусзависимой системой иммунитета.

Последнее предположение — весьма распространенное ныне объяснение экспериментальных результатов, не противоречащее к тому же концепции иммунного надзора. Допускается, что у бестимусных мышей происходит компенсаторное, возмещающее развитие других систем иммунитета, на них природа и возлагает функции иммунного контроля за развитием новообразований.

Возможно, что дело обстоит именно так. Тем не менее снова возникает «но». Выше я приводил примеры пересадки чужеродных тканей бестимусным мышам и повышенной частоты возникновения у них неоплазм, вызванных вирусом полиомы. Эти факты объясняются нарушением как раз тех же функций лимфоидной системы, которые вроде бы и должны быть функциями иммунного надзора. Таким образом, последовательно развивая предположение сторонников концепции надзора, мы непременно придем к заключению, что у бестимусных мышей поврежден трансплантационный иммунитет и в то же время не нарушена противоопухолевая иммунореактивность, то есть что эти две функции иммунной системы осуществляются ее разными звеньями.

В пользу этого предположения говорит открытие нового вида борцов с опухолями — НК-клеток. НК — первые буквы английского выражения «натуральные киллеры», что по-русски означает — «естественные убийцы». Читатель, конечно, не мог не заметить абсурдности такого словосочетания, но что поделаешь: трудно найти замену этому неожиданному и непривычному образу. Название это ввели Х. Вигзель (Упсала, Швеция) и Р. Хеберман (Бетесда, США) для особой разновидности лимфоидных клеток. Такие клетки есть у «голых» мышей и у мышей с искусственно подавленной Т-системой. В лабораторных условиях они разрушают любые опухолевые клетки — того же организма, другого организма, того же вида и даже другого вида. Разные линии мышей могут довольно силь-

но различаться по количеству НК-клеток. Те, у кого их меньше, более чувствительны к пересадке лимфы. Сейчас многими исследователями разделяется мнение о том, что при первой встрече с только что появившимися опухолевыми клетками иммунный надзор осуществляется не Т-лимфоцитами, а эволюционно более примитивными НК-клетками, способными без разбору разрушать клетки, которые отклонились «от пормы». Такую неразборчивость ученые называют неспецифичностью.

Это, вероятно (впрочем, многие исследователи считают, что вполне определенно), первый барьер, который ставят защитные силы организма перед членами многоклеточного «сообщества»; пожелавшими (разумеется, пожелавшими — в кавычках!) в своем развитии пойти не по той дороге.

Открытие таких особых борцов с очагами злокачественного перерождения клеток позволяет надеяться на серьезные успехи в предупреждении и лечении рака. С уместной при этом оговоркой: поживем — увидим... Ведь еще предстоит разобраться, что же это за клетки; как сделать, чтобы в нужном месте и в нужное время их становилось много больше, чем было; как их выделить из компании многочисленных соседей; можно ли их потом вводить больному раком. И так далее и тому подобное.

Когда будут получены ответы на все вопросы и какие они будут, неизвестно. Сейчас можно лишь сказать, что уже известные свойства натуральных киллеров возбуждают вполне оправданный интерес исследователей. Судите сами: натуральные киллеры «узнают в лицо» опухолевые клетки совсем разных организмов. Значит, «лицо» раковых клеток чем-то приметно! Чем же? Иными словами, как натуральные киллеры отличают опухолевые клетки от нормальных?

В опытах на мышах показано, что активность натуральных киллеров существенно повышается, если животным вводить интерферон — особый белок, который вырабатывается клетками млекопитающих и птиц в ответ на заражение их вирусами. Предполагается, что интерферон для натуральных киллеров служит чем-то вроде действующего начала.

Получены первые данные о причастности НК-клеток к характеру протекания злокачественных процессов у человека. Группа исследователей из Стокгольма показала,

что относительно человеческого организма НК-клетки не всегда оправдывают свое парадоксальное название: у половины обследованных больных, имевших развитые злокачественные опухоли, НК-клетки оказались неспособными проявлять противоопухолевое действие.

Словом, изучение НК-клеток набирает, как говорят, силу.

Итак, мы познакомились с одной группой фактов, позволяющих преодолеть трудности, возникшие перед концепцией иммунного надзора. Возможны ли иные объяснения отсутствия у экспериментальных животных с нарушенной иммунной системой повышения частоты возникновения злокачественных опухолей?

Думается, возможны.

Можно допустить, что причина отсутствия заметного числа спонтанных опухолей у бестимусных мышей или у мышей с искусственно подавленной иммунореактивностью может быть скрыта не в компенсации функции Т-системы другими защитными системами и не в ошибочности самой концепции иммунного надзора, а в том, что без дополнительных канцерогенных воздействий за время жизни мышей возникает очень мало клеток, подлежащих разрушению иммунной системой.

Бернет призывает исследователей к любой биологической проблеме подходить с позиций эволюции. «Общее направление наших исследований,— пишет он,— должно быть совершенно прямолинейным. Все биологические процессы — есть результат органической эволюции, и любое биологическое обобщение имеет смысл только в эволюционном плане».

Иммунологическая теория селекции клонов и концепция иммунного надзора, разработанные Берпетом,— яркий пример плодотворности эволюционного подхода. Последуем призыву Бернета и попытаемся опереться на эволюцию, чтобы объяснить данные, которые оказались неподвластными концепции иммунного надзора.

Прогнозы этой концепции не оправдываются в тех случаях, когда либо доказано, либо есть основание подозревать, что злокачественные опухоли вызываются онковирусами у своих природных хозяев.

В основе концепции Бернета, как уже говорилось, лежит постулат об эволюционном формировании системы иммунитета для поддержания антигенного постоянства тканей организма. Основной функцией этой системы, по

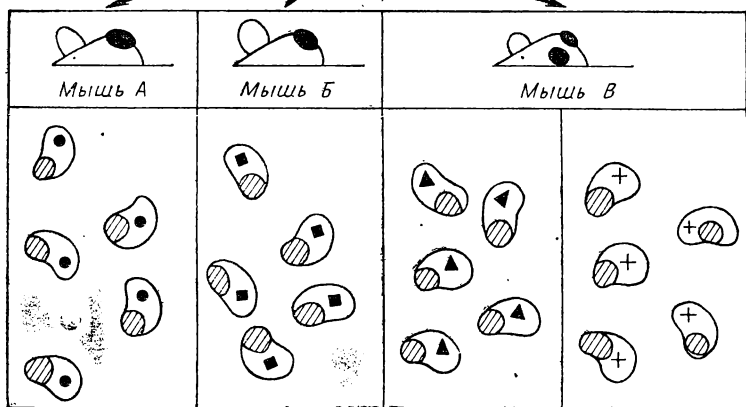
Бернету, является удаление, уничтожение всех отклоняющихся от нормы (в том числе и потенциально злокачественных) вариантов соматических клеток с антигенно измененной поверхностью. При этом Бернет рассматривает только эволюцию макроорганизмов, исходя из того, что антигенные изменения самих клеток случайны. Он пишет: «Механизм индукции опухолей вирусом или химическим канцерогеном эквивалентен серии соматических мутаций, приводящих к появлению по крайней мере одного белка, в антигенном отношении отличного от всех нормальных».

Но именно с тех позиций, с которых Бернет призывает подходить к рассмотрению биологических проблем, его положение о механизме образования опухолей уязвимо. Новые антигены, появляющиеся на поверхности мутантных клеток, действительно случайны в силу случайности самих мутаций. По-видимому, в значительной степени случайна (индивидуальна) и антигенность опухолей, развивающихся под воздействием химических канцерогенов. Но вот опухолеспецифическая антигенность новообразований вирусного происхождения уже не случайна, а предопределена природой вируса.

Особое значение имеет степень неслучайности относительно организма, у которого развивается опухоль. В этом смысле онкогенные вирусы могут быть четко разделены на две группы: вирусы, вызывающие опухоли у так называемых неприродных хозяев, и вирусы, онкогенные для своих тоже так называемых природных хозяев.

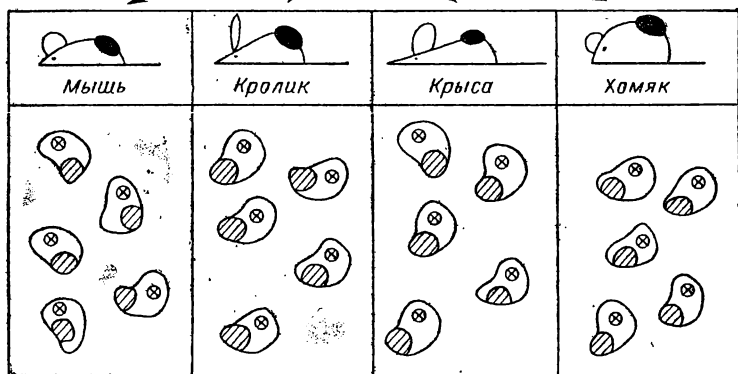
Неоплазмы, образовавшиеся при участии вирусов первой группы, по степени чужеродности близки к опухолям, вызываемым химическими канцерогенами или возникающими в результате мутаций. И тогда нет сомнения в том, что, как считает Бернет, «в определенном плане эти индуцированные вирусом опухоли представляют собой идеальную экспериментальную модель для изучения процессов иммунологического надзора». До заражения таким вирусом в организме нет никакой информации об антигенности будущей неоплазмы. И в силу случайности заражения характер этой антигенности для организма также случаен, хотя и выражен значительно четче, нежели в опухолях канцерогенной природы. Поэтому не удивительно, что именно на этих моделях получены наиболее яркие доказательства существования иммунного надзора.

Химический канцероген



Антигены опухолевых клеток, возникших под воздействием одного и того же канцерогена, «свои» для каждого животного, или, говоря по-другому, имеют индивидуальный характер

Опухолеродный вирус



Антигены опухолевых клеток вирусного происхождения у всех животных одинаковы, тождественны

Иное дело вирусы второй группы, то есть онкогенные для своих природных хозяев. Они проявляют свою зловредную онкогенность в макроорганизмах, с которыми прошли весь эволюционный путь. Здесь механизм образования опухолей связан скорее всего с тем, что отбор среди вирусов приводит к вариантам, способствующим увеличению скорости деления инфицированных клеток, а уж это повышает вероятность их злокачественного перерождения. Это предположение не исключает, конечно, того, что в лабораторных условиях направленной селекцией можно получить такие штаммы онкогенных вирусов, которые способны переводить зараженную клетку в режим работы злокачественной.

Большинство лабораторных штаммов онкогенных вирусов резко отличается от их свежевыделенных («природных») аналогов своей повышенной зловредностью, или, на языке онкологов, значительно более выраженным онкогенным потенциалом. Небольшая, а чаще всего даже исчезающе малая онкогенность «природных» дублей для своего объявления не нуждается в наличии специального онкогена в их геноме (об этом подробно говорилось в предыдущей главе). Более того, существование такого онкогена в геноме вируса равносильно эволюционному самоубийству. Такие вирусы в природных условиях должны обязательно отметаться естественным отбором.

Мы уже давно и твердо знаем, что вне живой клетки вирус размножаться не может. Как вид он способен поддерживать себя только в условиях клетки, заставляя ее «поточные линии» переключиться на штамповку новых вирусных частиц. Но этого ему мало: ему нужно, чтобы этих частиц было отштамповано как можно больше, поскольку тем самым повышается шанс уцелеть как виду. И вирус не просто переключает инфицированные клетки на выпуск несвойственной им продукции, на синтез вирусных частиц, он еще и заставляет их ускоренно, вопреки их собственной наследственной программе делиться — происходит что-то вроде удвоения, утроения и т. д. производственных мощностей. Для вируса это «благо», а для макроорганизма? Конечно, зло, так как означает разрастание клеточных структур, которые квалифицируются как предраковые. По мере развития организма возрастает вероятность возникновения опухоли.

Есть у онкологов такой термин: малигнизация. Он означает перерождение, превращение исходно нормальной, незлокачественной клетки в злокачественную.

Так вот, в случае, когда речь идет о вирусах, онкогенных для своих природных хозяев, образование злокачественных опухолей не связано с малигнизацией. Мне представляется, что «природные» вирусы способствуют возникновению неоплазм не потому, что понуждают вдруг перерождаться нормальные клетки в злокачественные, а потому что повышается темп размножения инфицированных клеток.

Вообще иммунный надзор ясно обнаруживается при изучении влияния иммунодепрессии на возникновение и рост неоплазм в том случае, когда мы имеем дело с канцерогенным воздействием среды. Это химические канцерогены, выхлопные газы автомобилей, табачный дым, горизонтально распространяющиеся онкогенные вирусы, естественная и искусственная радиация... Все эти факторы, воздействуя на уже сформировавшийся в иммунологическом отношении организм, и приводят к развитию неоплазм со случайным, неожиданным для данного организма составом опухолеспецифических антигенов. Научные авторитеты считают, что по крайней мере около 90 процентов всех опухолей у человека вызываются этими факторами.

Ну так как же, «за» или «против» иммунитет при раке?

В основном безусловно «за», но бывает и «против». Во всяком случае, так нам представляется сейчас — на том уровне наших знаний об иммунных силах организма, их структуре и взаимоотношениях, которого мы ныне достигли. Когда узнаем больше, меньше будет оснований для догадок и предположений, а стало быть, мы поднимемся еще на одну ступень в понимании и практическом решении одной из злободневных проблем современности — проблемы борьбы с раком.

ИММУНИТЕТ «ЗА» И «ПРОТИВ» (Закключение)

Система иммунитета возникла и совершенствовалась в процессе эволюции многоклеточных как система защиты от атак микробов и как способ борьбы с возросшей в ре-

зультате увеличения продолжительности жизни высших организмов опасностью злокачественных опухолей. Для решения этих задач природа создала сложную лимфоидную систему, функционирующую в организме животных. Иммуитет последних в целом успешно справляется со своими задачами, так как ясно видно, что ни опухоли, ни инфекции, как правило, не мешают подавляющему большинству людей и животных оставлять потомство.

Человек открыл, изучил (и продолжает изучать) в своем организме силы, ведущие борьбу за его жизнь, и научился помогать им. Эти успехи (в совокупности с другими) привели к значительному, не запланированному эволюцией увеличению продолжительности жизни человека. Созданные эволюцией защитные приспособления не рассчитаны на такую жизнь и в некоторых случаях срываются, ломаются, не выдерживают. Рак становится частым заболеванием людей пожилого возраста. Непременное условие его возникновения — банкротство иммунологической системы организма.

В погоне за благами жизни человек окружил себя кучей веществ, на которые также не рассчитывала эволюция. Вредные производства, смог, загрязнение окружающей среды, сотни наименований разнообразных лекарств, пластмассы, капроны, нейлоны, дедероны, стиральные порошки и пр., и пр., и пр... Контакты со всем этим — дополнительная нагрузка на организм и, в частности, на его иммунную систему. В результате небывалое распространение аллергий, случаев нефизиологической, вредной для организма, повышенной иммунологической чувствительности.

Наконец в борьбе за продление жизни человек решает менять износившиеся органы на целые. На это эволюция уже вовсе никак не рассчитывала. Иммунная система во всю силу данного ей оружия восстает против вторжения чужеродных тканей, не сознавая гибельности своих усилий для организма. Иммуитет из разряда постоянных самых верных защитников организма переходит в группу его врагов. Человек объявляет иммуитету войну и расплачивается за это потерей устойчивости к инфекциям.

Круг замкнулся.

А дальше что? Аллергенов меньше теперь уже не станет, разве что больше. Рак лечить нужно. Органы пересаживать тоже, коль скоро доказано, что это может в

определенных случаях продлить жизнь. Но и микробы не стали более мирными, скорее наоборот.

Сейчас задачи иммунологов необычайно расширились и усложнились. Хотя вряд ли правильно говорить «усложнились». Кто может оценить, что было сложнее: изобрести колесо, паровую машину или ракетный двигатель? Поэтому подчеркнем, что расширились — это точно. В борьбе с инфекцией была одна задача — усилить иммунитет. Здесь иммунитет «за», он наш союзник. Осознание природы аутоиммунных болезней (иммунитет «против») впервые поставило другую задачу — подавить иммунитет. Пересадки раскрыли еще один аспект этой задачи (опять иммунитет «против») и сделали ее наглядной для всех.

Осложнения после иммунодепрессии ту же задачу повернули другой стороной: не просто подавить иммунитет, а специфически подавить трансплантационный иммунитет, сохранив защиту от микробов. Это уже задача дифференцированного влияния на иммунные функции. Она же просматривается в борьбе с аллергиями и аутоиммунными болезнями.

Но особенно четко важность не просто усиления или угнетения иммунитета, а его тонкой регуляции видна в иммуноонкологии. Здесь, как нигде, ясна неприемлемость воздействий на иммунитет вообще, в целом; необходимо научиться управлять иммунными силами. Это главная задача, стоящая сейчас перед иммунологами. Для ее решения необходимо разобраться во всех тонкостях взаимоотношений различных факторов внутри лимфоидной системы, до конца понять правила ее функционирования, найти способы воздействия на ее отдельные компоненты, а значит, и найти сотни различных способов воздействия на систему в целом. Иммунологи, работающие в разных областях медицины и биологии, решают разные задачи, но иммунология едина. Факты, добытые при решении прямо противоположных задач, становятся достоянием всей науки и часто определяют успех в совсем других направлениях.

Трансплантологи добиваются продления жизни пересаженного органа, а иммуноонкологи, напротив, стараются заставить организм отторгнуть опухоли. И те и другие тщательно разбираются во взаимоотношениях между иммунной системой и объектом атаки. Созданные природой способы защиты опухоли от воздействия иммунных сил организма пытаются в настоящее время использовать для

защиты от них трансплантированных органов. Добытые в модельных чисто академических экспериментах знания о взаимоотношении различных факторов иммунной системы находят свое применение и при трансплантации органов, и при лечении аллергий и аутоиммунных заболеваний, и в борьбе с опухолями.

В настоящее время иммунология развивается как никогда интенсивно, каждый день приносит новые знания. Это позволяет оптимистично смотреть в будущее. Иммунологи имеют достаточно оснований верить в то, что ими будут полностью решены задачи лечения патологий иммунитета, активизации иммунных сил в борьбе против рака и избирательного подавления их при трансплантации органов.

ОТ АВТОРА

Вот и все, дорогие читатели, что я хотел рассказать в этой книге. Но все ли я смог рассказать? И с достаточной ли полнотой и глубиной? Конечно, нет. Тогда что же еще читать об иммунологии, о людях, в ней работающих, о смежных с этой наукой областях знаний? Смотря с какой целью... Я хорошо знаю, что научно-популярные или научно-художественные книги читают и те, кто еще не выбрал себе профессию, и уже осваивающие ее, а часто и люди, давно определившиеся в жизни. Опять же по себе знаю, что активными читателями литературы такого рода являются специалисты, причем нередко представители смежных дисциплин, а то, глядишь, и вообще далекие от предмета, которому посвящена та или иная популярная книга. Поэтому я предлагаю в заключение несколько популярных и специальных книг, которые, на мой взгляд, будут полезны читателям, пожелавшим дополнить или углубить свои знания о том, о чем шла речь в этой книге.

Бернет Ф. Клеточная иммунология. М., Мир, 1971.

Грунтенко Е. В. Иммуитет и возникновение злокачественных опухолей. Новосибирск, Наука, 1977.

Глемзер Б. Человек против рака. М., Мир, 1972.

Говалло В. И. Иммуитет к трансплантатам и опухоли. Киев, Вища школа, 1977.

Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии. М., Наука, 1980.

Мур Ф. История пересадок органов. М., Мир, 1973.

Петров Р. В. Беседы о новой иммунологии. М., Молодая гвардия, 1976.

Петров Р. В. Иммунология и иммуногенетика. М., Медицина, 1976.

Уилсон Д. Тело и антитело. М., Мир, 1974.

Фонталин Л. Н., Певницкий Л. А. Иммунологическая толерантность. М., Медицина, 1978.

Шевелев А. С. Противоречия иммунологии. М., Медицина, 1978.

ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

(Правильное и неправильное применение широко используемых диагностических методов клинической иммунологии)

Рассказывая на предыдущих страницах книги о функциях лимфоидной системы, о достижениях в раскрытии тонких механизмов развивающихся иммунных реакций и нерешенных проблемах, я постоянно проводил мысль о многокомпонентности системы иммунитета, о том, что данный конкретный иммунологический статус данной конкретной особи является интегральным показателем, характеризующим сумму функций отдельных компонентов лимфоидной системы. Таких компонентов, их называют популяциями, четыре. Все они происходят из стволовой кроветворной клетки и формируют реакции клеточного и гуморального иммунитета. Это Т-лимфоциты, В-лимфоциты, нуль-лимфоциты и макрофаги. В пределах каждой из популяций содержатся субпопуляции клеток, характеризующиеся различной функциональной активностью. Так, среди Т-лимфоцитов (о них было рассказано в главе «Зачем человеку тимус?») имеются клетки, отторгающие чужеродные пересаженные ткани (клетки, органы, лоскуты кожи и др.) или убивающие собственные, но измененные вирусами или в результате мутаций клетки. Они получили наименование Т-эффекторов, или Т-киллеров (Т-убийц). Кроме Т-эффекторов в популяции Т-лимфоцитов имеются регуляторные клетки. Одни из них помогают В-лимфоцитам вырабатывать антитела (это Т-помощники, или Т-хелперы), другие усиливают функции иных клеток, включая Т-лимфоциты. Их называют Т-амплифайерами, или Т-усилителями. К категории регуляторных клеток относятся и Т-супрессоры. Такие лимфоциты обладают способностью тормозить реакции иммунитета. Они же участвуют в становлении толерантности (см. главу «Воспитание терпимости»).

Эффекторные и регуляторные клетки имеются и среди В-лимфоцитов. Одни из них вырабатывают антитела (В-эффекторы, или плазматические клетки), другие помогают Т-лимфоцитам выполнять их функции (В-хелперы,

или В-помощники), третьи тормозят клеточные реакции (В-супрессоры).

Нулевые лимфоциты не содержат на своей поверхности тех структур, которые характерны для Т- и В-лимфоцитов и отличают их от других клеток, проявляют эффекторные функции и содержат две большие субпопуляции — К- и НК-клеток. О них шла речь в главе «За» или «против» иммунитет при раке?».

В формировании реакций иммунитета участвуют и макрофаги. Эти клетки способны захватывать и уничтожать микробы, оказывать токсическое действие на чужеродные клетки, регулировать (усиливать или ослаблять) иммунные реакции.

Все более углубленная детализация строения лимфоидной системы и изучение функций ее отдельных компонентов представляют интерес для клинической практики по крайней мере по трем причинам.

1. Управление реакциями иммунитета

Открытие большого количества функционально различных субпопуляций лимфоцитов создает все более широкую основу идеям, высказанным Рэмом Петровым и Виктором Манько в 1971 году. Эти идеи касаются необходимости разработки способов управления системой иммунитета не через тотальное угнетение или стимуляцию ее функций, а через управление работой ее отдельных звеньев или через управление отдельными этапами развивающегося иммунного процесса. Проиллюстрирую это положение конкретным примером. Показано, что при ряде опухолевых заболеваний наблюдается активация Т-супрессоров, функции противоопухолевого иммунитета снижены или неэффективны. В этих случаях тотальная активация Т-системы иммунитета чревата дальнейшей активацией Т-супрессоров и, следовательно, еще более глубоким угнетением системы иммунной защиты. Более перспективным является избирательное выключение повышенной активности Т-супрессоров и избирательная активация субпопуляций лимфоидных клеток, обеспечивающих развитие противоопухолевого иммунитета.

Избирательная иммуностимуляция, так же как и избирательная иммунодепрессия, требует, однако, всесторон-

ней характеристики субпопуляций лимфоидных клеток не только в норме, но и при патологиях.

2. Развитие иммунофармакологии

Современная медицина располагает огромным арсеналом лечебных средств для вмешательства в работу иммунной системы — антибиотики, гормональные препараты, антиметаболиты, антисыворотки, различного рода стимуляторы, облучатели и др. — вплоть до пересадок клеток кроветворных тканей, содержащих в своем составе родоначальные (стволовые) клетки, которые формируют систему гуморального (В-система) и клеточного (Т-система) иммунитета. Однако большинство известных средств — это препараты широкого спектра действия, обладающие способностью действовать не только на клетки лимфоидной системы, но и на другие быстро размножающиеся элементы: систему кроветворения, клетки кишечного эпителия и др. В этой связи особую актуальность приобретает проблема поиска средств избирательного действия (как стимулирующего, так и угнетающего) на субпопуляции клеток лимфоидной системы. Регуляция работы иммунной системы путем воздействия на отдельные группы клеток или на их функции требует знания не только характера действия тех или иных лекарственных средств, но и точек их приложения по отношению к клеткам лимфоидной системы. Без этого избирательная регуляция работы лимфоидных клеток невозможна.

3. Совершенствование диагностики заболеваний

Кроме поиска «лекарств с адресом», для клинической практики чрезвычайно важным является поиск новых подходов, дающих возможность установить более точный диагноз того или иного заболевания. Этим объясняется все более широкое применение к клинике приемов определения функциональной активности системы иммунитета — подсчета в крови числа Т- и В-лимфоцитов, определения уровня иммуноглобулинов, гемолитической активности комплемента и др. Такие определения расширяют диапазон диагностических и прогностических возможностей. Приведу конкретный пример. Советские нейроиimmunологи

Юрий Малашиха и Гия Надареишвили из Тбилисского института усовершенствования врачей Министерства здравоохранения СССР разработали способы обнаружения Т- и В-лимфоцитов в небольших объемах спинномозговой и глазной жидкостях человека. Такой подход резко улучшил диагностику отдельных заболеваний центральной нервной системы, в частности, таких тяжелейших недугов, как туберкулезный и серозный менингит. Оказалось, что лимфоциты спинномозговой жидкости больных туберкулезным менингитом обладают повышенной способностью трансформироваться в бластные формы и размножаться при действии на них туберкулина. Лимфоциты больных серозным менингитом ведут себя так же, как и лимфоциты спинномозговой жидкости лиц без заболеваний нервной системы. Таким образом, добавление туберкулина в пробирку с лимфоцитами спинномозговой жидкости больных индивидов позволяет определить характер заболевания, а следовательно, и характер помощи больному. До разработки методов определения лимфоцитов и их субпопуляций в спинномозговой жидкости ранний дифференцированный диагноз серозного и стертых форм туберкулезного менингита был невозможен.

Интенсивное развитие иммунологии и ее выдающаяся роль в деле здравоохранения обуславливают все более широкое использование иммунологических методов в клинике с различными целями. Между тем не всегда широкое применение таких приемов является оправданным. В связи с этим в 1981 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выпустила Меморандум по правильному и неправильному использованию восьми наиболее широко применяемых методов клинической иммунологии (Бюллетень ВОЗ, 1981, т. 59, № 5, с. 717—728). Его цель — рекомендации в отношении клинических состояний, при которых использование этих методов является необходимым для установления диагноза, определения прогноза и контроля за течением заболевания, полезным для получения дополнительных сведений о заболевании или при которых тест может быть полезным в исследовательских целях. Значение этого документа для клинических иммунологов огромно. Поскольку, как я знаю по предыдущему изданию моей книги, ее повторный выпуск не пройдет мимо внимания врачей, это побудило меня написать специальное приложение, в котором максимально приближенно к тексту документа излагаю суть меморандума.

1. Количественное определение иммуноглобулинов в биологических жидкостях

Среди ряда существующих методов определения иммуноглобулинов классов IgM, IgG и IgA предпочтение отдается методам радиальной иммунодиффузии и нефелометрии. Для определения иммуноглобулина класса IgE рекомендуются более сложные, но весьма чувствительные методы — радиоаллергосорбентный и иммуноферментный. Показания для определения иммуноглобулина класса IgD в клинике отсутствуют.

Количественное определение иммуноглобулинов в сыворотке является *необходимым* при подозрениях на врожденную (первичную) или приобретенную (вторичную) иммунологическую недостаточность и при контроле за уровнем иммуноглобулинов в сыворотке при заместительной терапии иммуноглобулинами у больных тяжелыми формами иммуноглобулиновой недостаточности (гипогаммаглобулинемии).

Такой анализ считается *полезным* для установления отличий «доброкачественных» идиопатических моноклональных гаммапатий, то есть заболеваний, которые характеризуются увеличением в крови иммуноглобулинов одного какого-либо класса, от парапротеинемий, вызванных миеломой (патологическое увеличение содержания функционально неполноценного иммуноглобулина одного какого-либо класса). Количественное определение иммуноглобулинов, в частности IgM, полезно проводить также в пуповинной крови новорожденных в случаях подозрений на врожденные инфекции, а также в качестве вспомогательного средства для диагностики трипаносомоза или тропической спленомегалии.

Для исследовательских целей количественное определение иммуноглобулинов может проводиться при системной красной волчанке, циррозе печени, при некоторых лимфопролиферативных болезнях, диффузной гипергаммаглобулинемии или в семье больных с иммунодефицитами для выяснения роли генетических факторов.

Для анализа обычно используют сыворотку крови. В моче количественное определение иммуноглобулинов затруднено, поскольку такие молекулы могут находиться в ней в расщепленном виде. В моче могут присутствовать также в виде мономеров легкие цепи. В связи с этим стан-

дартизация таких препаратов определенным образом затруднена. Количественное определение иммуноглобулинов в спинномозговой жидкости представляет интерес при подостром склерозирующем панэнцефалите и при рассеянном склерозе. Считается, что при таких заболеваниях в спинномозговой жидкости повышается концентрация иммуноглобулина класса IgG.

2. Иммуноэлектрофоретический анализ иммуноглобулинов в биологических жидкостях

С помощью иммуноэлектрофоретического анализа определяют основные классы иммуноглобулинов и их цепи. Применение этого метода требует наличия сильных и специфических антисывороток. Для количественного определения иммуноглобулинов метод малопригоден.

Проведение иммуноэлектрофоретического анализа сыворотки крови *необходимо* при диагностировании или подозрении на миелому, макроглобулинемию Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей, амилоидоз или на болезнь, связанную с отложением в тканях иммуноглобулинов. Применение иммуноэлектрофоретического приема исследований считается также необходимым при ряде биологических аномалий — протеинурия типа Бенс—Джонса, пироглобулин, повышенная вязкость сыворотки, аномально узкая полоса на электрофореграмме белков сыворотки, криоглобулин. В последнем случае с помощью иммуноэлектрофореза проводят идентификацию белков криопреципитата.

В меморандуме отмечается, что иммуноэлектрофоретическое определение иммуноглобулинов в ряде случаев необходимо проводить не только в сыворотке крови, но и в биологических жидкостях. В моче — при миеломе, амилоидозе, заболеваниях, которые сопровождаются отложением иммуноглобулинов, в кишечном соке — при «иммунопролиферативном заболевании тонкого кишечника» с подозрением на болезнь α -цепей, то есть в том случае, когда аномальный белок не обнаруживается в сыворотке больного.

Проведение иммуноэлектрофоретического анализа сыворотки крови считается *полезным* при некоторых иммунопролиферативных заболеваниях (например, при хроническом лимфолейкозе), при болезни, связанной с наличием холодowych агглютининов, трипаносомозе, болезни Гоше или папулезном муцинозе кожи. Этот анализ поле-

зен также при изучении белков спинномозговой жидкости с целью выявления олигоклональных компонентов у больных подострым склерозирующим панэнцефалитом, при миеломе или при макроглобулинемии с сопутствующей неврологической симптоматикой. Считается, что при рассеянном склерозе лучшие результаты дает изоэлектрическое фокусирование.

Для исследовательских целей иммуноэлектрофоретический анализ может применяться при некоторых заболеваниях — первичных иммунодефицитах, при пересадках костного мозга больным лейкозом, с аплазией костного мозга, при тяжелой комбинированной иммунологической недостаточности; при некоторых аутоиммунных и гематологических заболеваниях (например, при миеломоноцитарном лейкозе); при различных инфекциях, таких, как врожденный токсоплазмоз или цитомегаловирусная инфекция; при систематическом наблюдении за членами семей больных моноклональными гаммапатиями. Считается, что иммуноэлектрофоретический анализ иммуноглобулинов мочи необязателен при первичных иммунодефицитах и при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях (кроме миеломы) — при макроглобулинемии, хроническом лимфолейкозе, лимфоме, болезни тяжелых цепей.

3. Определение общего и специфического иммуноглобулина класса IgE

Имуноглобулин класса IgE является наиболее важным медиатором при атопической болезни. Более того, его содержание сильно увеличивается при некоторых паразитарных заболеваниях. Вместе с тем определение IgE имеет ограниченное клиническое значение. Это связано с тем, что при некоторых заболеваниях, обусловленных IgE, например при сенной лихорадке, общий уровень IgE может находиться в пределах нормы. И наоборот, при некоторых заболеваниях, не обусловленных IgE, например при паразитарных инвазиях, общий уровень IgE может быть повышен.

Считается, что определение в клинической практике общего IgE *не является обязательным*. Исключение составляет редкий синдром повышения уровня IgE, связанного с эозинофилией и рецидивирующими инфекциями. Вместе с тем определение общего IgE может быть *полезным* для диагностирования болезней, обусловленных IgE,— храни-

ческий ринит, бронхиальная астма, дерматит, хроническая крапивница, непереносимость отдельных видов пищи. Определение повышенного уровня IgE в раннем детском возрасте может свидетельствовать о высоком риске возникновения аутоиммунных болезней. Метод может использоваться также в качестве инструмента для исследования отдельных иммунодефицитов и атопических семей.

Для определения специфического иммуноглобулина класса IgE, так же как и общего, рекомендуются два высокочувствительных метода — радиоаллергосорбентный и иммуноферментный. Однако в любой клинической ситуации определение специфического IgE *не является обязательным*. Такой анализ может быть *полезным* лишь в ситуациях, когда кожные тесты не надежны или не используются. Это может быть в таких ситуациях, когда аллергены нельзя использовать для кожных тестов вследствие их токсичности, нерастворимости в воде, возможности сенсибилизации индивида, опасности их применения при высокой сенсибилизированности больных или ненадежности кожных тестов (пищевые аллергии); в ситуациях, когда симптоматическое лечение, влияющее на кожные реакции (например, антигистаминные средства), нельзя отменить.

В ряде случаев правильное применение анализа содержания специфического IgE может сократить частоту проведения провокационных тестов.

Определение специфического IgE при ряде заболеваний, обусловленных IgE, и при некоторых паразитарных инвазиях может проводиться лишь *в исследовательских целях*.

4. Определение комплемента

В зависимости от стоящих задач определяют общую гемолитическую активность комплемента (CH₅₀) или его отдельные компоненты.

Общую гемолитическую активность комплемента оценивают по способности анализируемой сыворотки обеспечивать лизис нагруженных специфическими антителами эритроцитов барана. Отдельные компоненты комплемента определяют с помощью специфических антисывороток методом радиальной иммунодиффузии или нефелометрически. Метод встречного электрофореза меморандум применять не рекомендует, поскольку при хранении изменяется электрофоретическая подвижность молекул.

ВОЗ располагает эталонными образцами препаратов СЗ, С4, С1g и фактора В.

В соответствии с рекомендациями меморандума считается, что определение СН₅₀ комплемента *необходимо* только при подозрении на генетический дефект комплемента, например, у больных с рецидивирующими инфекциями, с наследственным ангионевротическим отеком, при семейных иммунокомплексных заболеваниях.

Определение компонентов комплемента (СЗ, С4) и его общей гемолитической активности *полезно* для оценки и контроля за развитием гломерулонефрита, при диагностировании иммунокомплексных заболеваний (например, системной эритематозной волчанки) и отдельных форм васкулитов, при заболевании геморрагической лихорадкой денге.

При заболеваниях, характеризующихся снижением уровня комплемента и нормализацией его при ремиссии, анализ уровня гемолитической активности комплемента можно использовать для контроля за эффективностью лечения.

В меморандуме ВОЗ отмечается, что при большинстве других острых и хронических воспалительных или инфекционных заболеваний рутинное определение комплемента малоинформативно.

5. Определение иммунных комплексов в биологических жидкостях

Среди большого количества методических приемов, используемых для обнаружения агрегированных иммуноглобулинов, наиболее приемлемыми тестами, с точки зрения ВОЗ и Международного союза иммунологических обществ, отмечается в меморандуме, являются следующие: твердофазный или жидкофазный тест связывания компонента комплемента С1g; конглютининовые методы; реакции, основанные на угнетении связывания моноклонального ревматоидного фактора; исследования с использованием клеток Raji.

Для стандартизации получаемых результатов ВОЗ располагает эталонными препаратами агрегированного IgG и иммунных комплексов (анатоксин—антитоксин).

Считается, что при любых клинических состояниях выявление иммунных комплексов *не является обязательным*. Это обусловлено тем, что в сыворотке крови могут при-

существовать иммунные комплексы без признаков типичных поражений, вызванных ими. Более того, при поражениях, вызванных иммунными комплексами (например, при гломерулонефрите), в сыворотке крови иммунные комплексы могут отсутствовать. Именно поэтому их наличие или отсутствие в сыворотке не может служить точным диагностическим признаком.

Вместе с тем определение иммунных комплексов является *полезным* для определения активности болезни и контроля за ее течением (например, при ревматоидном артрите и системной красной волчанке) или для контроля за эффективностью плазмообменной терапии. Тест может также быть полезным в качестве прогностического показателя при некоторых формах рака, например при остром лейкозе.

В меморандуме отмечается, что при всех подозрениях на иммунокомплексные заболевания необходим прямой анализ проб ткани (например, почек, кожи). Определение иммунных комплексов такой анализ не заменяет.

6. Выявление аутоантител методом непрямой иммунофлуоресценции

Для выявления сывороточных аутоантител (например, к ядрам, митохондриям, клеткам щитовидной железы, гладкой мускулатуры и др.), связывающихся с соответствующими структурами на срезах тех или иных тканей, применяют антисыворотки к иммуноглобулинам человека, конъюгированные с флуорохромами. В результате последующего анализа срезов под люминесцентным микроскопом определяют аутоантитела, прореагировавшие с антисывороткой.

Вместо флуорохромов для мечения антисыворотки можно использовать ферменты, например пероксидазу. В этом случае локализация аутоантител определяется с помощью цитохимических методов.

В меморандуме отмечается, что в клинической практике скрининговый поиск аутоантител неприемлем. Вместо него следует проводить тесты на конкретные аутоантитела.

При определении аутоантител к ядрам, клеточным субстратом являются замороженные срезы печени или почек грызунов, в особых случаях — лейкоциты человека. Применение теста *необходимо* для диагностики системной красной волчанки, в основном для исключения заболева-

ния. Подтверждение диагноза требует обнаружения антител к двуцепочечной ДНК. При диагностировании заболевания большую ценность представляет тест на определение антител к антигену Sm.

Определение аутоантител к ядрам *полезно* при диагностировании «смешанного заболевания соединительной ткани», аутоиммунной формы хронического активного гепатита, в ряде случаев системной красной волчанки, вызванной лекарствами, а также при обследовании членов семей больных системной красной волчанкой с целью раннего выявления заболевания.

При определении аутоантител к щитовидной железе субстратом служат замороженные срезы щитовидной железы человека или обезьяны.

Определение аутоантител к щитовидной железе *необходимо* для диагностики хронического тиреоидита и спонтанной микседемы взрослых. У 20 процентов больных аденокарциномой, или болезнью Грейвса, обнаруживаются аутоантитела к антигенам щитовидной железы. Поэтому обнаружение аутоантител к антигенам щитовидной железы не исключает диагностирования указанных заболеваний.

В случае определения аутоантител к митохондриям в качестве субстрата используют почки крыс. Считается, что антитела к митохондриям характерны, хотя и не специфичны для первичного билиарного цирроза.

При определении аутоантител к гладкой мускулатуре в качестве субстрата используют желудок крыс.

Считается, что в сыворотке больных хроническим активным гепатитом обнаруживаются в высоких титрах антитела к гладкой мускулатуре.

В меморандуме отмечается, что из других аутоантител клинический интерес представляет определение антител к ацетилхолиновому рецептору при миастении, к межклеточному веществу многослойного водянистого эпителия при пемфигусе, к базальной мембране многослойного эпителия при пемфигоиде, к коре надпочечников при хронической идиопатической адреналовой недостаточности, к островкам поджелудочной железы при инсулинзависимом сахарном диабете.

7. Определение Т- и В-лимфоцитов

В соответствии с рекомендациями меморандума, мононуклеары, содержащие в своем составе Т- и В-лимфоциты, выделяют из периферической крови человека центрифугированием в градиенте плотности фиколлаизопака.

Определение Т-лимфоцитов рекомендуется проводить методом розеткообразования с эритроцитами барана (Е-розетки) и с помощью антисывороток к рецепторам для эритроцитов барана или к общим детерминантам Т-лимфоцитов. Однако более перспективным и надежным является применение моноклональных антител. Моноклональные антитела рекомендуется использовать и для идентификации субпопуляций Т-лимфоцитов. Считается, что определение субпопуляций Т-клеток по наличию рецепторов для Fc-фрагмента IgM и IgG является менее надежным и точным.

Определение В-лимфоцитов рекомендуется проводить с использованием меченных флуорохромами антисывороток к мембранным иммуноглобулинам, к Fab-фрагменту иммуноглобулинов, к легким цепям κ - и λ -иммуноглобулинов. Для мечения антител, помимо флуорохромов, используют также ферменты, изотопы, эритроциты. Для характеристики тяжелых и легких цепей цитоплазматических или поверхностных иммуноглобулинов рекомендуется использовать моноспецифические реагенты.

Поскольку рецепторы для комплемента и для Fc-рецептора иммуноглобулинов не являются специфическими для В-лимфоцитов, их использование для рутинного подсчета В-лимфоцитов не рекомендуется. Наряду с определением рецепторов для вируса Эпштейна—Барра и рецепторов для эритроцитов мышей их определение может быть применено в исследовательских целях.

Считается, что подсчет числа Т- и В-лимфоцитов *необходим* для целей диагностики и контроля за течением первичных иммунодефицитов.

Применение этих тестов *полезно* для диагностирования вторичных иммунодефицитов и для классификации лимфопролиферативных заболеваний.

Определение Т- и В-лимфоцитов при инфекциях, аутоиммунных заболеваниях, при нелимфоидных злокачественных новообразованиях клинической значимости не имеет. В связи с этим определение Т- и В-лимфоцитов у отдель-

ных больных считается полезным главным образом в исследовательских целях.

8. Оценка клеточного иммунитета путем определения ответа лимфоцитов на митогены

В соответствии с рекомендациями, изложенными в меморандуме, оценка клеточного иммунитета производится в несколько стадий. На первом этапе выполняются кожные тесты по определению выраженности реакций повышенной чувствительности замедленного типа к двум или более широко распространенным антигенам (стрептокиназа—стрептодорназа, очищенный дериват туберкулина, трихофитон, кандиды, вирус эпидемического паротита). У отдельных больных исследуется первичный ответ *in vivo* путем сенсибилизации 1-хлор-2,4-динитрбензолом.

Установление нарушений клеточного иммунитета дает основания для определения на втором этапе функций клеток *in vitro* при использовании митогенов, чужеродных антигенов и аллоантигенов. Для этих целей используют моноклеары периферической крови, выделенные центрифугированием в градиенте плотности фиколла-гипака. Пролиферацию лимфоцитов учитывают по включению радиоактивного тимидина.

Наиболее широко используемыми митогенами Т-лимфоцитов являются фитогемагглютинин (ФГА) и конканавалин А (КонА), В-лимфоцитов — экстракт лаконоса.

Несмотря на важность тестирования клеточного иммунитета с целью оценки иммунологического статуса индивида, оценка пролиферации лимфоцитов *in vitro* при действии митогенов не рекомендуется в качестве рутинного приема. Такой анализ рекомендуется проводить лишь в отдельных случаях.

Изучение клеточного иммунитета считается *необходимым* для оценки предполагаемого или подтвержденного первичного иммунодефицита. Изучение клеточного иммунитета *полезно* при оценке вторичных иммунодефицитов, включая иммунодефициты, связанные с хроническими инфекциями, а также для контроля за применением иммуностимулирующей терапии.

Анализ клеточного иммунитета может быть *полезным в исследовательских целях* при изучении заболеваний с возможным нарушением функций иммунной системы, на-

пример при аутоиммунных заболеваниях, при раке, при оценке действия иммунодепрессивных препаратов.

В заключение следует отметить, что значение меморандума ВОЗ относительно правильного и неправильного применения широко используемых диагностических методов клинической иммунологии далеко выходит за рамки документа, регламентирующего применение в клинической практике ряда приемов тестирования иммунологического статуса больных лиц. По сути дела, меморандум подводит черту под определенным этапом развития клинической иммунологии и нацеливает усилия теоретиков, экспериментаторов и клиницистов на разработку новых подходов к лечению неискорененных заболеваний.

Иммунология развивается весьма бурными темпами. Это вселяет надежду на то, что ближайшее время ознаменуется новыми достижениями в понимании интимных механизмов развивающихся реакций иммунитета, в разработке методов управления иммунными процессами, в коррекции тех поломок (врожденных или приобретенных) системы иммунитета, которые сопровождаются тяжелыми и пока трудно поддающимися лечению заболеваниями.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Чужое сердце и иммунитет	3
Иммунитет в борьбе с микробами	21
Лекарства с адресом	43
Организм и другие	58
Зачем человеку тимус?	68
Почему?	79
Обратная сторона медали	89
Почему Иван Иванович не похож на Ивана Никифоровича	98
Воспитание терпимости	124
К вопросу о...	142
Этот сложный иммунитет против опухолей	151
«За» или «против» иммунитет при раке?	176
Иммунитет «за» и «против» (Заключение)	188
От автора	191
Приложение для врачей	193

Евгений Владимирович ГРУНТЕНКО

ИММУНИТЕТ «ЗА» И «ПРОТИВ»

Главный отраслевой редактор *В. П. Демьянов*

Редактор *Н. Ф. Яснопольский*

Мл. редактор *Н. А. Львова*

Оформление *А. А. Астрецова*

Худож. редактор *Т. С. Егорова*

Техн. редактор *Т. В. Луговская*

Корректор *В. Е. Калинина*

ИБ № 5099

Сдано в набор 21.01.82. Подписано к печати 25.08.82. А02859. Формат бумаги 84×108¹/₃₂. Бумага тип. № 3. Гарнитура обыкновенно-новая. Печать высокая. Усл. печ. л. 10,92. Усл. кр.-отт. 11,13. Уч.-изд. л. 11,65. Тираж 100 000 экз. Заказ 2—311. Цена 50 коп. Издательство «Знание», 101835, ГСП, Москва, Центр, проезд Серова, д. 4. Индекс заказа 827725. Головное предприятие республиканского производственного объединения «Полграфкнига», 252057, Киев, ул. Довженко, 3.

0,20
0,20
50 коп.



ЕВГЕНИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ
ГРУНТЕНКО — ДОКТОР БИО-
ЛОГИЧЕСКИХ НАУК, ЖИВЕТ
И РАБОТАЕТ В НОВОСИБИР-
СКЕ (ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ
И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО
ОТДЕЛЕНИЯ АН СССР). АВТОР
ДВУХ МОНОГРАФИЙ И БОЛЕЕ
60 НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ.
АКТИВНО ЗАНИМАЕТСЯ ПРО-
ПАГАНДОЙ НАУЧНЫХ ЗНА-
НИЙ. ПЕРВОЕ ИЗДАНИЕ КНИ-
ГИ "ИММУНИТЕТ "ЗА" И
ПРОТИВ" ПЕРЕВЕДЕНО НА
ЧЕШСКИЙ, ЭСТОНСКИЙ И
ЯПОНСКИЙ ЯЗЫКИ.
