

Игнатьева Г.А.

Теории иммунитета: история идей и их развитие

Федеральное государственное бюджетное учреждение «ГНЦ Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического агентства РФ, 115478, Москва, Каширское ш., 24-2

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Ignatieva G.A.

Theories of immunity: history and development of ideas

Что такое «иммунитет»? Иммунитет как явление природы — это одно. Иммунитет как понятие в головах иммунологов и неиммунологов — это другое, да ещё и разное в разных головах. Но люди не только думают, но и действуют в соответствии со своими мыслями. В области иммунологии действия с самого «дня рождения» этой науки как нормативной, который наступил в последнее десятилетие XIX века, приняли характер чрезвычайно быстрого внедрения в клиническую практику. Факты из биографий и открытия первых профессиональных иммунологов — Беринга и его коллег, Эрлиха, Ру и других мы нашли в авторитетных монографиях историков науки — Т.И. Ульянкиной, Arthur M. Silverstein, Zoltan A. Nagy, J.M. Cruseand, R.E. Lewis, ссылки на которые приводим [3, 8, 14, 16]. Работы иммунологов середины XX века и более позднего времени доступны уже по их собственным публикациям, т.е. по первоисточникам.

В 1890 г. Эмиль фон Беринг и Шибасабуро Китасато в Германии и практически одновременно Д. Тиццони и Д. Каттани в Италии поставили первые опыты по иммунизации мышей столбнячным и дифтерийным инактивированными токсинами. Беринг работал военным хирургом и имел немалый опыт наблюдений за тяжелым течением раневых инфекций. Эта практика побудила его заняться научными исследованиями в области реагирования организма на инфицирование и он пришел работать в институт Инфекционных болезней Р. Коха в Берлине. К этому

времени Эмиль Ру во Франции уже показал, что патогенное действие на организм при инфицировании дифтерийной палочкой Лёффлера оказывает экзотоксин. Беринг придумал, как из дифтерийного токсина сделать нетоксичный препарат для иммунизации (обработкой йодтрихлоридом), Китасато придумал метод инактивации столбнячного токсина (прогреванием при 55°C). От иммунизированных мышей исследователи получили сыворотки крови, которые обладали лечебным действием при внутрибрюшинном введении другим животным, заражаемым одноименными патогенами. В 1891 г. коллеги Беринга Г. Гейшлер и Е. Вернике ввели антидифтерийную сыворотку лабораторных животных больному ребенку и получили положительный результат [5]. В 1894 г. Эмиль Ру и Луи Мартен предложили использовать в качестве животных для иммунизации токсинами лошадей, что существенно количественно «промотировало» фармацевтический бизнес по получению антитоксических антисывороток. В том же 1894 г. было лицензировано массовое производство лошадиной антисыворотки против дифтерийного токсина на предприятии «Farbwerke Hoechst». В 1904 г. сам Беринг, получивший в 1901 г. первую в мире Нобелевскую премию, именно за серотерапию дифтерии, основал собственное производство противодифтерийных сывороток «Behringwerke». Беринг прожил до 1917 г. За это время накопилось немало наблюдений за осложнениями серотерапии в виде сывороточной болезни и автор серотерапии призвал коллег не увлекаться таким методом лечения [3, 16]. И если в массовом масштабе серотерапию с тех пор не применяют, то в отдельных случаях поражения человека сильнодействующими токсинами ничего другого, кроме антитоксических антител пока не придумали. Сильнодействующих бактериаль-

Для корреспонденции: Игнатьева Галина Алексеевна — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России; профессор кафедры иммунологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

ных экзотоксинов оказалось немного: кроме дифтерийного и столбнячного — ботулинический и токсины клостридий, вызывающих газовую гангрену.

Дальнейшее развитие науки и практики показывало и показывает, что у природного явления иммунитета есть и защитные и деструктивные проявления. Теории иммунитета и есть единственный способ сопоставления наших представлений с природной действительностью.

Латинское слово *im-munis* означает *свободный, незапятнанный, чистый, неприкосновенный*. Это привлекательные для человека качества во всех смыслах — психологическом, личностном, юридическом, биологическом, т.е. то, к чему стремится каждый человек, по крайней мере, для самого себя. Применительно к проблемам человеческих болезней этот латинский термин *im-munitas* встречается в древнегреческих и древнеримских текстах при описаниях эпидемий чумы. Таким словом называли людей, устойчивых к заражению или переболевших, но не умерших [16]. До сих пор для большинства людей слово «иммунитет» ассоциируется с защищенностью, жизнестойкостью, следовательно, многим кажется, что чем сильнее иммунитет, тем лучше.

Накопленные за последнее столетие медицинские и экспериментальные факты показывают, однако, что это не всегда так. Например, антитела против микробов и их продуктов могут вызывать разные биологические эффекты в организме:

- нейтрализовать распространение патогена по организму или нейтрализовать микробные токсины;
- проявлять некий протективный эффект, не будучи нейтрализационными;
- усиливать инфекционный процесс;
- инициировать аутоиммунное повреждение здоровых тканей;
- вызывать болезни иммунных комплексов (васкулиты, тромбозы, органную или полиорганную недостаточность);
- не проявлять видимых эффектов *in vivo* (ни защитных, ни патогенных), но определяться в иммуонализах *in vitro*.

Какой именно эффект будет преобладающим у конкретных людей в конкретных случаях, может быть выяснено только опытным путем [2].

Разобраться с тем, что такое иммунитет, помогает изучение истории идей в этой области, часто более глубоко, чем только знакомство с современной научной периодикой. Эту историю мы кратко и проанализируем, начиная с последней четверти XIX века, когда иммунология оформилась как особая медико-биологическая наука со своими терминами и методами. В эти же годы активно развивалась микробиология, благодаря усовершенствованию и доступности микро-

скопов, средств и методов окрашивания микробов и эукариотических клеток (П. Эрлих), методов выделения чистых культур микроорганизмов, фактически их клонирования, на специально разрабатываемых твердых средах *in vitro* (Р. Кох). В конце XIX века врачи идентифицировали более 35 микробов-возбудителей заразных болезней. Наиболее известные имена — Р. Кох, Ф. Нейссер, Ф. Леффлер, Э. Клебс, Т. Эшерих, Г. Хансен, Э. Ру и многие другие. Имена некоторых из них зафиксированы в названиях микроорганизмов. И в это время иммунология двигалась в значительной мере по «параллельной линии» с микробиологией. Однако отклонения от этого параллелизма начались практически в те же годы. Психологическая установка большинства людей, однако, желающих, чтобы их что-то защищало от инфекций, мешала осознать явление иммунитета за рамками реакций макроорганизма, тем более исключительно защитных, в ответ на инфекции.

Возвращаясь к теориям иммунитета, вспомним, что Эмиль фон Беринг объяснял защитное действие антитоксинов, вырабатываемых организмом в ответ на введенный токсин, тем, что антитоксины (антитела) сами разрушают токсины подобно ферментам, расщепляющим свои субстраты. Обнаруженные в XX веке моноклональные антитела с ферментативной активностью — абзимы (*abzymes*) — являются исключением и скорее указывают на возможное филогенетическое происхождение иммуноглобулинов из каких-то древних протеаз, чем актуальным объектом.

Наибольшее внимание мы уделим работам и теориям Пауля Эрлиха (Paul Ehrlich, 1854—1915 г.) [3, 7, 8, 14, 16]. С нашей, и не только с нашей точки зрения он в данном предмете мыслитель номер один и много потрудившийся экспериментатор, по образованию, как и большинство исследователей его времени, врач. Его идеи и теории нашли подтверждение в огромном фактическом материале, полученном в XX—XXI веке. Многие именитые современники, однако, его не понимали. Несмотря на это, Эрлих повезло быть «пророком в своем отечестве». Эрлих получил врачебное образование, но имел горячее желание заниматься исследовательской работой и осуществил его в 1890 г., поступив в Институт инфекционных болезней Р. Коха. За выдающиеся труды в 1898—1899 г. для Эрлиха на средства государственной казны был организован институт экспериментальной терапии во Франкфурте-на-Майне. Эрлих получил высшее должностное звание в Германии — тайного советника по медицине — *Geheime Medizinalrat* [3]. Мы перечислим дела и открытия Эрлиха, не все и кратко, но и в таком варианте его вклад в иммунологию производит фантастическое впечатление.

Для начала в 1890—1892 гг. Эрлих получил антитела к растительным токсинам — абрину и рицину, и уже этим вывел иммунологию за пределы только микробиологии. Основываясь на данных Эрлиха, Альберт Кальметт, работающий в то время в Индокитае, получил антисыворотки против змеиных ядов. И в наше время нет иных противоядий, кроме антител против белковых и иных органических токсинов растений, змей, скорпионов, ядовитых пауков, рыб, а также некоторых лекарств, например, дигоксина при передозировках.

В отличие от всех своих современников, которые полагали, что антитела появляются в организме после иммунизации, Эрлих на основании собственных экспериментов понял, что антитела не возникают в организме после и в ответ на введение антигена, но *предсуществуют* в виде связанных с клетками рецепторов. Понятие и термин «рецепторы» в биологию ввел именно Эрлих в 1900 г. Под рецепторами, как и мы сейчас, он понимал молекулярные структуры живых клеток, *химически комплементарные* антигену. Концепцию в целом Эрлих назвал *теорией боковых цепей*. Этот термин он заимствовал у физиолога Эдуарда Фридриха Пфлюгера, который применил представления структурной органической химии к живым клеткам: радикалы, боковые цепи молекул живые клетки используют для захвата питательных веществ и кислорода из окружающей среды. Поразительно, но Эрлих понимал, что антитела в виде рецепторов на клетках являются **нормальным продуктом жизнедеятельности организма**, имеющими некие **физиологические функции**, не зависящие от наличия *инфекционных патогенов*. Иммунизация или инфицирование, как понимал Эрлих, вызывают лишь увеличение продукции соответствующих рецепторов и отрыв их от клеток и попадание в растворимой форме в жидкие ткани (кровь, секреты). Эрлих убедился, что сами по себе антитела не разрушают антиген, (как думал Э. Беринг), а лишь связывают его и доставляют к каким-то клеткам для разрушения, например фагоцитам Мечникова. Сам Эрлих не спорил с И.И. Мечниковым, своим «напарником» по Нобелевской премии 1908 г., а видел непротиворечивое единение гуморальных и клеточных концепций иммунитета. Свои «боковые цепи» Эрлих «видел» как клеточные структуры — рецепторы для антигенов на поверхности клеток.

В рукописях Эрлих рисовал антитела в виде роготок, как и мы сейчас, но мы-то делаем это после расшифровки структуры молекул иммуноглобулинов Родни Портером, Г.М. Эдельманом и М.Д. Поуликом, опубликованной в 1962 г., а Эрлих задолго до того. Более того, Эрлих понял, что у молекул антител есть две части — одна для связывания антигена (со-

временный Fab-фрагмент), вторая — для связи с клетками (современный Fc-фрагмент). Эрлих постулировал чрезвычайно большое разнообразие вариантов «боковых цепей» — рецепторов для антигенов. Как мы знаем, в наше время это разнообразие беспрецедентно. Но во времена Эрлиха и позже эта его идея стала поводом для несогласия со стороны таких именитых ученых, как Карл Ландштейнер, Ж. Борде, М. Грубер, С. Аррениус, Т. Мадсен, Ф. Гауровиц, Л. Полинг. Критики полагали, что с чего бы это в организме предсуществовать рецепторам (антителам) к самым разным веществам, с которыми организм, скорее всего, никогда может и не встретиться. Оппоненты Эрлиха формулировали так называемые *инструктивные теории иммунитета*, предполагавшие, что до попадания антигена в организм все молекулы иммуноглобулинов одинаковы и уже сам антиген формирует комплементарное себе антитело из ранее неспецифичной молекулы. К. Ландштейнер представлял, что «нормальные» антитела после введения антигена «адаптируются» к нему, становясь «иммунными». Ж. Борде полагал, что одно и то же антитело может «надеть себя» на самые разные антигены. Эта идея получила название «унитарной теории иммунитета». В 1930 г. биохимик Феликс Гауровиц ту же идею в отношении антител, сформулировал другими словами — «инструктивная теория прямой матрицы», допуская, что антиген является матрицей для антител еще при их биосинтезе. В 1940 г. биохимик Лайнус Полинг придумал про то же самое еще один термин — «вариабельный фолдинг».

Последующие 100 с лишним лет развития иммунологии показали, что прав был П. Эрлих. Однако некоторая правда присутствует и в представлениях Лайнуса Полинга. Накопившиеся современные данные показывают, что специфичность антител по антигену никогда не абсолютна. Одно и то же антитело может связать со сравнимой аффинностью априорно неопределенное количество разных антигенов, но не в соответствии с теорией «прямой матрицы». При развитии иммунного ответа сначала процессы идут в соответствии с клонально-селекционной теорией П. Эрлиха, но уже синтезированные определенными клонами В-лимфоцитов антитела могут работать «по вариабельному фолдингу» Л. Полинга, устанавливая с лигандами, как мы знаем теперь, ионные, водородные, ван-дер-Ваальсовы и гидрофобные связи. При этом иммунологическая специфичность, даже и в интервальной вариабельности связей с лигандами — одна из основных теорем иммунологии [2].

Эрлих понимал, что антиген *выбирает* для массовой продукции антител клетки с комплементарными этому антигену боковыми цепями. В 1897 г. он сфор-

мулировал своё понимание развития иммунного ответа как **клонально-селекционную теорию иммунитета**. Через 58 лет, в 1955 г. селекционную теорию сформулировал Нильс Йерне (N. Jerne), который предположил, что введение антигена вызывает саморазмножение молекул антител, а исходное разнообразие антител формируется случайным образом (randomly) в начальный период онтогенеза иммунной системы. Третьим сторонником клонально-селекционной теории иммунитета стал Дэвид Талмадж (D.W. Talmage), опубликовавший свои взгляды в 1956 г. [8]. Его имя мало известно современным иммунологам. Он выполнил в 50-е годы нестандартные эксперименты по изучению специфичности антител (антисывороток) и пришел к неожиданным для других выводам о том, что одна антисыворотка может реагировать со сравнимой аффинностью более чем с одним антигеном, кроме того, которым иммунизировали животное [17]. Талмадж экспериментально опроверг (или, мягче говоря, не подтвердил) идею об абсолютной специфичности антител по антигену. В его время этот вывод не получил признания коллег, но в наше время большинство иммунологов признают не соответствующим действительности представление о том, что «каждому антигену — свое антитело». Это понимание позволяет адекватно интерпретировать ложноположительные и ложноотрицательные результаты диагностических иммуноанализов как неизбежные, «внутренне присущие» явления.

В 1957 г. Ф.-М. Бернет (F.M. Burnet) по его собственному признанию модифицировал теорию Йерне, «перенеся» процесс селекции с молекул антител на клетки (как у П. Эрлиха) и уже в четвертый раз в истории науки сформулировал клонально-селекционную теорию иммунитета [5].

Эрлих придумал метод титрования антисывороток и антигенов в качестве метода количественной оценки данных субстанций. Эрлиху государство организовало на казенные средства Прусский королевский институт тестирования сывороток в г.Штеглице под Берлином. В первую очередь продуктом сертификации, как бы сейчас это назвали, были лошадиные антисыворотки против дифтерийного токсина, получаемые на предприятии «Farbwerke Hoechst» и других лицензированных к тому времени лошадиных фермах. Качество антисывороток из рук П. Эрлиха было столь высоким, что они были в 1894 г. успешно применены для лечения 220 детей, больных дифтерией.

Эрлих получал антитела против других антител и предполагал, что анти-антитела выполняют регуляторные функции. Через полвека Нильс Йерне опубликовал *теорию иммунологической сети*, т.е. как раз теорию выработки в организме анти-антител, за что получил в 1984 г. нобелевскую премию.

С 1899 г. П. Эрлих с Ю. Моргенротом изучали аутоиммунные процессы. Это была настоящая революция в научном мышлении, потому что все остальные иммунологи представляли о как защиту от инфекций, или как минимум, ответные реакции на внешние субстанции. В настоящее время мы знаем более 150 нозологий аутоиммунных болезней. В организме нет ни одного органа, ни одной ткани, которые бы не подвергались разрушению собственной иммунной системой в тех или иных случаях.

В 1899—1901 гг. Пауль Эрлих с Юлиусом Моргенротом изучали гемолизины — антитела против эритроцитов, которые при добавлении еще и комплемента вызывают лизис эритроцитов, и разработали метод их количественной оценки. Кстати, термин «комплемент» также (как и антитела) ввел Эрлих вместо терминов аддимент Ж. Борде или алексин (alexins) Х. Бюхнера. В ходе этой работы Эрлих с Моргенротом открыли 4 эритроцитарные группы крови у коз и назвали их просто А, В, С, D. Так что Эрлих — первооткрыватель феноменов еще и в области иммуногенетики и иммуногематологии. Карл Ландштейнер, получается, повторил на человеческой крови работу Эрлиха и Моргенрота по эритроцитарным группам крови, которых для начала также выявил четыре — А, В, АВ, 0.

В 1901 г. Эрлих на частные деньги организовал в своем франкфуртском институте отдел по изучению рака, названный по имени спонсора «Георг-Шпейер-Хауз». Эрлих считал, что для того, чтобы работать в науке, нужны четыре G — GGGG: geld, gedult, geschick, gluck — деньги, терпение, умелые руки, удача [3]. Несколько лет Эрлих потратил на экспериментальные исследования противоопухолевого иммунитета на модели перевивной аденокарциномы мышей. Он первым сформулировал идею об *иммунологическом надзоре*. Однако Эрлих не получил экспериментальных данных «за» иммунный ответ против опухолей и оставил эту тематику как бесперспективную. Через полвека после Эрлиха те же слова об «иммунологическом надзоре», только на английском воспроизвел Ф.-М. Бернет.

Таким образом, если собрать вместе вышеприведенные идеи П. Эрлиха, то получится теория иммунитета, существенно соответствующая современным фактическим данным.

До того, как стать иммунологом, П. Эрлих подбирал дифференциальные анилиновые красители для белых клеток крови и ему все мы обязаны знанием и умением различать, и даже названиями клеток крови — нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, тучных клеток. Более того, в 1891 г. Эрлих сформулировал концепцию кроветворения, в которой разграничил два ростка — гранулоцитов и лимфоцитов. В экспери-

ментах с введением красителей животным *in vivo* Эрлих открыл существование гематоэнцефалического барьера.

Эрлих во всем своем научном мировоззрении руководствовался «сквозной» идеей рецепторных взаимодействий внутри живого организма. Фактически, он создатель и верный служитель физиологической химии. Это не синоним биохимии. Эрлих комплементарные структурно-химические взаимодействия «видел» не в колбах и пробирках, а в живых телах.

Разуверившись в иммунотерапии опухолей, он переклочил свою голову и работу своего института на химиотерапию, а именно, на поиск «магических пуль» — химических веществ, специфически находящихся в организме и поражающих определенные мишени. Для начала в качестве мишени Эрлих выбрал микроба — возбудителя сифилиса — *Treponemapallidum*. Он заставил своего главного химика Бертхейма синтезировать и модифицировать сотни ртутьсодержащих соединений. Соединение №606 (диоксидиаминоарсенобензол дигидрохлорид) оказалось почти тем, что нужно. В экспериментах на мышках и кроликах препарат 606 убивал бледную трепонему, но животное в целом как будто бы оставалось в целостности и сохранности. В 1910 г. препарат 606 Эрлих назвал сальварсаном и предложил для лечения людей. В те годы сальварсан помог сотням больных сифилисом и его считали медицинским чудом [3, 8, 14]. Проблема оказалась в том, что полезным и безвредным сальварсан был только в супераккуратных руках авторов. При контакте с кислородом воздуха он быстро превращался в токсичное и неприемлемое в качестве лекарства вещество, поэтому сальварсан не сохранил своего терапевтического значения до наших дней.

Существенный, но удивительным образом незамеченный другими, вклад в иммунологию внес Джеймс Мёрфи, сотрудник лаборатории Пейтона Рауса в Рокфеллеровском университете в США. Он нашел соответствие структуры и функции в иммунном ответе, а именно показал, что иммунные функции выполняют такие структуры, как лимфоциты. В работах 1912—1926 гг., которые он ежегодно публиковал, Мёрфи описал морфологические наблюдения об участии лимфоцитов в отторжении чужеродных трансплантатов, в реакциях трансплантат против хозяина, в реакциях на микобактериальные инфекции. Но, в отличие от работ П. Эрлиха, открытия Мёрфи ни иммунологи, ни гематологи не замечали почти полвека, пока их не «переоткрыли» другие люди [13, 16].

В 1960—1961 гг. Миллер и Митчел в опытах по неонатальной тимэктомии мышшей открыли иммунологические функции тимуса и, соответственно возникло знание по крайней мере о двух больших разновидностях лимфоцитов — В и Т [12]. Про В-лимфоциты

к этому времени уже знали, что они продуцируют антитела, а Т-лимфоциты, только появившись в знании людей, заняли позицию «центральных клеток» в иммунной системе.

Назовем еще одно фундаментальное открытие в иммунологии, принципиальное для понимания предмета — это «двойное распознавание», синоним — МНС-рестрикция иммунного ответа. МНС — major histocompatibility complex — главный комплекс гистосовместимости. Экспериментальных наблюдений, подводящих к нему, было сделано немало разными исследователями, но в 1975 г. Рольф Цинкернагель и Питер Дохерти опубликовали результаты экспериментов на модели, не имеющей никакого отношения к тканевой совместимости и трансплантациям, а именно на модели инфекции мышшей вирусом лимфоцитарного хориоменингита (LCMV) [18]. В результате Цинкернагель и Дохерти открыли природную функцию (возможно, одну из) молекул главного комплекса гистосовместимости. Функция эта состоит в представлении антигена Т-лимфоцитам. Это объяснило накопившиеся факты, показывающие, что рецептор Т-лимфоцитов распознает (связывает) антиген не как таковой в чистом виде (в отличие от антител), а продукты катаболизма антигена, соединенные еще внутриклеточно в комплекс с молекулами МНС и экспрессированные в такой форме на мембранах неких клеток, названных первоначально вспомогательными, позже — антиген-представляющими. Таким образом, с 1975 г. фундаментальная иммунология располагает знанием о том, что иммунная система при дифференцировке лимфоцитов настраивается на распознавание «своего», а не «чужого». В последующие годы это положение получало только подтверждения экспериментальными и клиническими наблюдениями во всем мире, во всех лабораториях.

Но не менее очевидным является и то, что при попадании микроорганизмов во внутреннюю среду макроорганизма, последний в большинстве случаев активно реагирует на инфицирование. В 1994—1996 гг. Полли Матзингер (P. Matzinger) [11] и Чарльз Джанвэй (Ch. Janeway) [9] независимо один от другого пришли к непонятным поначалу для многих, но теперь уже общепринятым заключениям. П. Матзингер догадалась, что иммунная система распознает и реагирует не на «чужое» как таковое, а на «сигналы опасности» (danger signals) от поврежденных клеток *своего* организма.

Ч. Джанвэй постулировал, что «чужое» распознает не иммунная система (не лимфоциты), а некие первичные рецепторы для патогенов (PPR — primary pathogen receptors, ПРП) на «входных воротах» — т.е. на покровных тканях и на многих типах клеток во внутренней среде [9]. В конце 90-х — начале

2000-х годов эти ПРП были идентифицированы, и поиск новых продолжается. Оказалось, что таких рецепторов единицы, например: на клеточных мембранах 10 TLR, в цитозоле несколько NLR, несколько RIG-I-LR, PKR, OAS. Есть и гуморальные ПРП — это давно известные белки крови — CRP, MBL, LBP, PGBP, C1q, C3b. То, что в последнее время на некоторых субпопуляциях лимфоцитов выявили ПРП, не нарушает, а скорее гармонизирует общую концепцию иммунного ответа.

Разнообразие же рецепторов лимфоцитов для антигенов имеет существенно другие количественные характеристики: расчетные значения на протяжении онтогенеза для TCR 10^9-18 , для BCR 10^9-16 [9].

На границе XIX и XX веков, когда иммунология начала оформляться в самостоятельную нормативную науку в тесной связи с микробиологией, и иммунитет большинство людей воспринимало как защиту от инфекций, было сделано немало открытий, показывающих, что иммунные ответы развиваются не только против микробов, но и против самых разных веществ немикробного происхождения (о чем мы писали выше). Кроме того, на «параллельной прямой» накапливались факты о повреждающем действии иммунной системы на клетки, ткани и органы самого организма. Приведем примеры из истории [2, 3, 7, 8, 14]. В 1900 г. П. Эрлих и К. Ландштейнер обнаружили и исследовали антителозависимый гемолиз. В 1902 г. Ян Дениз обнаружил, что при увеличении концентрации антитоксических антител, повреждающее действие микробных токсинов *in vivo* усиливается, вместо того, чтобы ослабляться. В 1903 г. Николас Артюс описал некроз тканей в месте инъекции антигена иммунному, но не интактному животному (феномен Артюса). В 1905 г. Клемент фон Пирке и Бэла Шик описали сывороточную болезнь при серотерапии дифтерии и ввели термин *аллергия*. В 1906 г. — Ричард Отто описал системную анафилаксию со смертельным исходом при введении антигена предиммунизированным (сенсibilизированным) морским свинкам. В 1922 г. Ханс Цинссер ввел понятия немедленной и замедленной гиперчувствительности у предиммунизированных организмов. В 1933 г. Карл Праустниц ввёл себе внутрикожно сыворотку своего коллеги Кюстнера, страдающего пищевой аллергией, туда же вводил аллерген и наблюдал локальный некроз (реакция Праустниц-Кюстнера). В 1937 г. Григорий Шварцман наблюдал системные и локальные тромбозы при введении бактериальных эндотоксинов (ЛПС) (феномен Шварцмана). Как мы знаем теперь, это не иммунная реакция, но гиперергическая реакция «врожденного иммунитета». В 1969 г. П. Джелл и Э.А. Ваксман и в 1975 г. тот же П. Джелл и Р.Р.А. Кумбс обобщили и систематизи-

ровали представления о четырёх типах механизмов иммунного повреждения тканей:

- I тип — гиперчувствительность немедленного типа или анафилаксия;
- II — цитотоксические антитела;
- III тип — болезни иммунных комплексов;
- IV тип — гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) или антитело-независимое повреждение тканей с участием иммунных лимфоцитов [8].

В наше время медицинской науке известно больше 150 нозологий аутоиммунных болезней. Аутоиммунные заболевания являются весьма сложными для лечения, почти всегда инкурабельными в смысле полного излечения. Их возможно корректировать симптоматической и лишь отчасти патогенетической (иммунодепрессантами) терапией, клонально-селективной терапии до сих пор нет.

Мы привели немного имен. На самом деле в общечеловеческую сумму знаний по иммунологии вложили свой труд очень и очень многие. Одних только нобелевских премий за работы, вносящие вклад в развитие иммунологии, не менее 60 [2, 19]. Значения каждой из этих работ равновелики. Тем не менее, напомним немногие, обеспечившие скачкообразные переходы в понимании природы иммунитета как совокупной функции иммунной системы. Среди таких самая первая (не только по медицине, но исторически первая из всех) премия в 1901 г. — Эмиля фон Беринга за серотерапию дифтерии; 1908 г. — Пауль Эрлих и И.И. Мечников — за гуморальную и клеточную составляющие иммунного ответа; 1976 г. — Рольф Цинкернагель и Питер Дохерти — за открытие природных функций белков главного комплекса гистосовместимости — представление антигенов генетически «родным» Т-лимфоцитам; 1987 г. — Сузуму Tonegawa — за открытие явления ковалентной перестройки ДНК в лимфоцитах в генах иммуноглобулинов. Ни в каких других клетках эукариот такого явления никто до сих пор не видел, что «дает право» лимфоцитам быть специализированными клетками особой системы — иммунной.

Скачок в развитии теории иммунитета обеспечили и работы, не рассматриваемые нобелевским комитетом — это работы Полли Матзингер [11] и Чарльза Джанвэя [9], которые углубили осознание того, что не иммунная система первой распознает проникновение патогенов в организм, а иммунный ответ инициируется не на «чужое» как таковое, а на материальные «симптомы» повреждения клеток своего организма — «сигналы опасности». Это позволило «увидеть» функционирование иммунной системы *in vivo* в связи с доиммунными механизмами реагирования на повреждения, а также с другими системами целостного организма, в первую очередь с нервной и кроветворной [2].

Вклад отечественных врачей в иммунологию, исторически ассоциированную с микробиологией можно проследить с XVIII века [1, 2, 15]. М.М. Тереховский (1740—1796 гг.) занимался экспериментальной микробиологией — исследовал влияние температур, электричества, химических веществ на размножение и дыхание микроорганизмов и на 100 лет раньше Л. Пастера описал явление аттенуации микробов. Д.С. Самойлович-Сущинский (1744—1805 гг.) вошел в историю как первый охотник за возбудителем чумы и был избран членом 12 зарубежных академий наук его времени. Л.С. Ценковский (1822—1887 гг.) описал 43 новых вида микроорганизмов. Кроме того, он независимо от Пастера получил сибирязвенную вакцину и организовал в Харькове пастеровскую станцию.

И.И. Мечников (1845—1916 гг.) был одним из немногих первых иммунологов, который не был врачом, но занимался зоологией морских черноморских беспозвоночных. И это позволило ему сделать открытие, которое современники охарактеризовали как мысль «гиппократовского масштаба», а именно, он открыл *защитные функции* фагоцитоза. Явление поглощения белыми клетками крови бактерий наблюдали в то время многие врачи в препаратах из гнояников больных людей и трактовали эти наблюдения соответствующим образом, считая белые клетки разносчиками инфекции по организму. Мечников же видел, что целомощиты морских звезд (гомологи лейкоцитов млекопитающих) поглощают мелкие корпускулярные частицы или инкапсулируют крупные, что идет на пользу организму. И.И. Мечников вошел в историю науки как основоположник клеточной теории иммунитета [2, 3, 8, 16]. Вместе с П. Эрлихом в 1908 г. они получили нобелевскую премию за гуморальную и клеточную теории иммунитета. Но противопоставление «гуморалистов и клеточников» интерпретаторами их работ в более поздней литературе не вполне верно. «Боковые цепи» Эрлих «видел» как рецепторы для антигенов *на клетках*. Они отрываются от клеток и становятся гуморальными антителами только в процессе массовой выработки в ходе иммунного ответа. Более того, как мы уже упоминали, Эрлих осознавал, что антитела сами не разрушают антигены, но, связывая их, «приводят» на поглощение и разрушение к фагоцитам Мечникова

Д.И. Ивановский (1864—1920 гг.) открыл новую форму жизни — вирусы. Л.А. Зильбер (1894—1966 гг.) открыл вирус клещевого энцефалита и первым в мире начал изучение онкогенных вирусов. Он стал автором *вирусной теории рака*, в концепции которой постулировал интеграцию вирусных геномов в клеточные, что стало предвосхищением открытия ретровирусов. Несмотря на «железный занавес» Л.А. Зильбер был экспертом ВОЗ. Каждый, кто вы-

брал иммунологию и даже шире — медицину своей специальностью, знает имена таких ученых, как А.М. Безредка, И.И. Остромысленский, Л.А. Тарасевич, И.Г. Савченко, Н.Ф. Гамалея, Г.Н. Габричевский, Е.И. Марциновский, Н.Я. Чистович, П.Ф. Здродовский, Э.В. Ермольева, М.П. Чумаков, А.А. Смородинцев, В.М. Жданов, Б.В. Первушин, А.А. Богомолец, А.Д. Адо, Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, Л.С. Сеславина, и это далеко не все. Нобелевская премия по медицине в 2012 г. присуждена Д.Б. Гёрдону и Ш. Яманакэ за исследования в области репрограммирования дифференцированных клеток в плюрипотентное состояние. Гёрдон в 1962 г. вырастил лягушат *Xenopus laevis* из оплодотворенных икринок, которые он энуклеировал и подсадил туда ядро из эпителиальной клетки кишечника взрослой лягушки. Клонированные лягушата Гёрдона были слабыми и прожили недолго, но они были. В 1955 г. аналогичный опыт с другой амфибией *Rana pipiens* пробовали провести Кинг и Бриггс, но не получили ожидаемого результата. А идею такого эксперимента опубликовал еще раньше в 1935 г. Ганс Спеманн [19]. Ш. Яманакэ, хирург-ортопед, увлекшийся биотехнологией, в 2006 г. опубликовал разработанный им рецепт «коктейля Яманакэ» — 4 вектора экспрессии, содержащие ДНК определенных факторов транскрипции (*Myo*, *Oct3/4*, *Sox2*, *Klf4*), которые он подобрал из 24 перепробованных факторов транскрипции, характерных для эмбриональных стволовых клеток ES. Яманакэ трансфицировал эти вектора в фибробласты, чем превратил их в репрограммированные делящиеся клетки, которые назвал *iPS* — индуцированные плюрипотентные стволовые клетки. В последние годы рядом авторов описано несколько «коктейлей» из векторов экспрессии, трансфекция которых приводит с некоторой вероятностью к репрограммированию или трансдифференцировке соматических клеток [4, 19].

В связи с этим нельзя забывать еще два имени отечественных ученых. Это А.А. Максимов (1874—1928 гг.), который в 1902 г. сформулировал унитарную теорию кроветворения и постулировал существование единой для всех ростков кроветворения мезенхимальной камбиальной клетки, которую позже стали называть стволовой кроветворной клеткой. Второе имя — А.Я. Фриденштейн. В 1971 г. из его лаборатории вышла работа, в которой авторы получили пролиферацию в культуре *in vitro* клеток стромы костного мозга [9]. Он назвал эти клетки стромальными имеханоцитами. В наше время есть направление в экспериментальной медицине, названное регенеративной. Ряд исследователей стали называть клетки, открытые Фриденштейном, мезенхимальными стволовыми — MSC. Работ по регенеративной медицине в последние годы немало, появилось научное сообщество ISCT —

International Society for Cellular Therapy. Накопленный опыт показывает, что потенциал дифференцировки «клеток Фриденштейна» кроме стромы костного мозга все-таки не «стволовой», а ограничен (если не прибегать к «коктейлю Яманаки») дифференцировкой в адипоциты, хондроциты и остеобласты. Поэтому многие авторы предпочитают аббревиатуру MSC раскрывать как «мультипотентные мезенхимальные стромальные (а не стволовые) клетки» [4, 8].

Мы «отвлечлись» на стволовые клетки в связи с теориями иммунитета не только потому, что лимфоциты тоже дифференцируются из стволовых кроветворных клеток, но еще и потому что у лимфоцитов есть имманентные прорегенеративные функции за рамками их собственного гистогенеза, то есть лимфоциты, отработав цитотоксичность в отношении клеток-мишеней, начинают вырабатывать факторы роста, поддерживающие регенерацию тканей.

Преимственность знаний легко порвать и тогда наступает «маулигнизация» подрастающих поколений. В течение 40 лет, с конца 60-х годов XX века, студенты отечественных мединститутов и дипломированные врачи, не утратившие интерес к профессиональному образованию, знакомились с иммунологией по учебнику «Иммунология» Р.В. Петрова, переизданного более 10 раз. Этот учебник по-настоящему «зажигал» интерес к этой науке и раздвигал её рамки за пределы микробиологии, распространяя на все медицинские специальности. И хотя по законам однонаправленного времени появилась и другая учебная литература по предмету, исторический вклад учебника Р.В. Петрова ни в коем случае нельзя забывать, на нем выросло не одно поколение врачей и иммунологов-исследователей, включая и тех, кто пишет новые учебники.

Возвращаясь к теориям иммунитета, нам осталось только «пересечь параллельные прямые» защитного и повреждающего действия иммунной системы. Этим пересечением будет осознание того, что у иммунной системы есть *физиологические функции в здоровом организме* в отсутствии инфекций и травм иного генеза. Это будет единственная наша «новелла» по сравнению с литературными данными. К этому представлению привел собственный многолетний опыт работы с перевивными культурами клеток млекопитающих *in vitro*. Наблюдения показывали, что *in vitro*, где нет иммунной системы, погибающие клетки неделями, месяцами и годами сохранялись в стерильной культуральной среде, не подвергаясь самораспаду или аутофагии. Эти наблюдения навели на мысль, что *in vivo* иммунная система в физиологическом режиме функционирования обеспечивает санирующую цитотоксичность и клиренс внутренней среды от устаревающих и погибающих клеток и продуктов их распада, чем обеспечивает возможность физиологической регенерации тканей организма.

То есть при физиологическом функционировании иммунная система работает в аутоиммунном режиме, но направленном не на жизнеспособные здоровые клетки, а на устаревающие и поврежденные. При инфекционном повреждении тканей или травмах иного генеза количество поврежденных клеток существенно больше физиологического и иммунная система начинает работать в режиме иммунного ответа на повреждение, и при этом реализует «продолжение физиологической цитотоксичности» и клиренса внутренней среды от продуктов распада. Последнее обеспечивают антитела, приводящие иммунные комплексы к фагоцитам. Будет иммунный ответ на патогенное повреждение преимущественно защитным или с заметной и болезненной деструкцией тканей, зависит от многого: от размеров травмы, силы факторов патогенности в случае микроорганизмов, индивидуальных свойств МНС и других биопараметров самого организма относительно свойств конкретного патогена, динамики размножения патогена и динамики пролиферации лимфоцитов, локализации патогена (иммунная система не забирается внутрь клеток, антитела и рецепторы лимфоцитов работают по поверхности клеток и в межклеточных пространствах, т.е. по фенотипу) и многого другого, о чем современная наука вероятно еще и не знает.

Как морфологически, т.е. анатомически и гистологически особенная система органов и тканей, иммунная система есть только у 1,5% видов животных, начиная с челюстных рыб, и это лимфоидная система [9]. Специализированные клетки иммунной системы — это только лимфоциты. Лимфоциты — единственный вид дифференцированных клеток, которые клонированы по рецепторам для антигенов и разнообразие рецепторов беспрецедентно велико. Известен не один десяток функционально различных субпопуляций лимфоцитов, в последнее время и таких, у которых нет рецепторов для антигенов — это так называемые *innate lymphoid cells* — ILC-1, 2, 3 типов. Кроме того, в процессе реализации жизненного цикла лимфоцитов, вероятно, имеет место пластичность дифференцировки, например, смена продуцируемых цитокинов с провоспалительных на супрессорные или прорегенеративные.

Коротко функции иммунной системы можно описать двумя словами — как в условиях физиологической нормы, так и при иммунных ответах на повреждения она *цитотоксична* и *прорегенеративна*. В физиологическом режиме цитотоксичность убирает устаревающие клетки, освобождая место для физиологической регенерации. При иммунном ответе на повреждение патогеном цитотоксичность направлена на поврежденные клетки, часто или всегда захватывая и нормальные ткани, и наступающая затем регенерация уже не вполне физиологическая.

Наиболее сложные для понимания явления, изучаемые иммунологией, это иммунологическая толерантность и иммунологическая память стоят отдельного обсуждения. Заметим только, что толерантность в норме «обслуживает» не только здоровые собственные ткани, что очевидно, но и бесконечное множество веществ из окружающей среды, которые неизбежно проникают через барьерные ткани из воздуха, пищи и чрезкожно, а также ятрогенно, как, например, всевозможные импланты. Очевидно, Полли Матзингер права, что для развития иммунного ответа не достаточно проникновения «чужого» во внутреннюю среду организма, но необходимы «сигналы опасности» от собственных поврежденных клеток и в достаточном количестве.

В завершение обозначим факторы, приводящие к «переключению» нормального физиологического функционирования иммунной системы к режиму иммунного ответа, приводящему к иммунному воспалению с проявлениями *rubor, tumor, calor, dolor et functio laesio*:

1) ход «биологических часов» — старение с неизбежным накоплением соматических мутаций, ошибок, биологических потерь субпопуляций клеток, что приводит к нормальным возрастным проявлениям аутоиммунных процессов (артриты, васкулиты, постепенное «выключения» желез внутренней секреции и т.д.);

2) патогенные воздействия из внешней среды, включая инфекционные, с травматизацией тканей, что приводит к развитию процессов иммунного воспаления с различными исходами: излечение с возвращением иммунной системы к физиологическому равновесию, или хронизация процесса с чередованием обострений и ремиссий;

3) выделим и подчеркнем опасность геномотропных воздействий из внешней среды — особенной пищи, лекарств, техногенных физических факторов, реагентов для биотехнологий — по двум причинам: во-первых, таких воздействий становится все больше и больше, во-вторых, иммунная система не отслеживает генетические мутации и не корректирует их. Биологических механизмов клиренса внутренней среды, более специфичных, чем иммунная система, на современном уровне знаний неизвестно. Отсюда следует, что, насколько это зависит от воли человека, геномотропные воздействия можно не допускать, но нельзя исправить.

Как показывают многочисленные клинические наблюдения и международный опыт фармакотерапии, избыточная стимуляция иммунной системы может иметь такие осложнения, как лимфопролиферативные

процессы и нефизиологические аутоиммунные повреждения тканей и органов, из чего следует, что чем меньше давление оказывать на иммунную систему извне, тем больше вероятность сохранения имеющегося уровня здоровья.

Список литературы

1. *Большая медицинская энциклопедия*. М., 3-е изд-е, Т. 9, 13, 20.
2. Хайтов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. *Иммунология. Нормы и патология*. М.: Медицина, 2010. 750 с.
3. Ульянкина Т.И. *Зарождение иммунологии*. М.: Наука, 1994. 319 с.
4. Atala A., Lanza R., Thomson J.A., Nerem R. *Principles of regenerative. Medicine*. Academic Press, Elsevier, 2011, 1182 p.
5. Le Blane K., Mougiakakos D. Multipotent mesenchymal stromal cells and the innate immune system. *Nature Rev. Immunology*. 2012; 12 (5): 364–78.
6. Burnet F.M. *The Clonal Selection Theory of Antibody Formation*. Cambridge Univ. Press, 1959.
7. Ehrlich P. *Klin. Jahrb.*, 1897, Vol. 60, P. 299–334 (English translation in The Collected Papers of Paul Ehrlich, Vol. 2, New York, Pergamon Press, 1957, P. 107–125).
8. Cruse J.M., Lewis R.E. *Historical Atlas of Immunology*. Taylor & Francis Group, London and New York, 338 p.
9. Janeway Ch.A., Travers P., Walport M., Shlomchik M.J. *Immunobiology*. 6th ed., Garland Science, N.Y. and London, 2005, 823 p.
10. Luria E.A., Panasyuk A.F., Fridenstein A.Y. Fibroblast colony formation monolayer cultures of blood cells. *Transfusion*. 1971; 11: 345–9.
11. Matzinger P. An innate sense of danger. *Seminars Immunol*. 1998; 10, 399–404.
12. Miller J.F.A.P. Immunological function of the thymus. *Lancet*. 1961; 2: 748–9.
13. Murphy J.B. The Lymphocyte in relation to Tissue Grafting, malignant disease and tuberculous infection, an Experimental study. *Monographs of the Rockefeller Institute for Medical Research*, No. 21, N.Y., 1926.
14. Nagy Z.A. *A History of Modern Immunology. The Path toward Understanding*. Elsevier, 2014. 340 p.
15. Ostromuislensky I.I. *Journal of the Russian Physicochemical Society*. 1915; 47: 263.
16. Silverstein A.M. *A History of Immunology*. Elsevier, 2009, 530 p.
17. Talmage D.W. Immunological specificity. *Science*. 1959; 129: 1643–57.
18. Zinkernagel R.M., Doherty P.C. H-2 compatibility requirement for T-cell mediated lysis of target cells infected with lymphocytic choriomeningitis virus. *J. Exp. Med.* 1975; 141, 1427.
19. www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine

Поступила 03.04.14
Received 03.04.14