

Мария Кондратова
Невидимый страж. Как иммунитет защищает нас от
внешних и внутренних угроз



«Невидимый страж. Как иммунитет защищает нас от внешних и внутренних угроз»:
Альпина нон-фикшн; Москва; 2022
ISBN 9785001397991

Аннотация

Многим людям, приступавшим к изучению иммунологии, эта наука показалась запутанной и скучной, но только не автору этой книги – молекулярному биологу Марии Кондратовой, которая берется показать, что на самом деле эта область знаний увлекательна и непредсказуема, как хорошее полицейское кино: с погонями, взрывами и поиском преступников. Используя образы и метафоры самого динамичного жанра, но не жертвуя при этом научной точностью, автор превращает рассказ о защитных силах нашего организма в захватывающий экшен.

«В предыдущей главе было сказано, что апоптоз является примером естественной запрограммированной гибели клетки и регулируется внутренними сигналами о ее старении. Однако в определенных случаях он запускается не только внутренними, но и внешними сигналами. Такую клеточную смерть уже трудно назвать добровольной. Скорее, она похожа на ситуацию, когда честные полицейские предлагают товарищу, запятнавшему себя предательством, «очистить ряды» самым радикальным способом – пустив себе пулю в лоб. В Уголовном кодексе это называется доведением до самоубийства, в клеточном мире – рецептор-зависимым сигнальным путем апоптоза».

Награды и премии

Вошла в длинный список XV сезона премии Дмитрия Зимина (внесен в реестр иностранных агентов) «Просветитель».

Из книги Марии Кондратовой читатель узнает о том, как устроен иммунитет и почему он может быть не только защитником, но и опасным врагом, разрушающим организм, и познакомится с передовыми медицинскими технологиями (лекарствами и вакцинами), с помощью которых современная наука борется с ковидом, раком, СПИДом и другими опасными заболеваниями.

«До сих пор мы говорили лишь об одной роли цитокинов – их участии в активации иммунных клеток и иммунного ответа. Но в войне с микробами, как и в любой другой, важно не только быстро начать, но и вовремя остановиться. Иммунитет необходимо не только активировать, но и обуздывать. Впрочем, это же относится практически ко всем биологическим функциям, ведь наше тело стремится поддерживать гомеостаз – постоянство своей внутренней среды».

«Коммерческие перспективы гибридной технологии были очевидны с самого начала, и Жоржу Кёлеру и Сезару Мильштейну предлагали ее запатентовать. Ученые, вероятно, стали бы богаче Билла Гейтса, если бы приняли это предложение... Однако они опубликовали результаты своих исследований в общедоступном научном журнале и тем самым предоставили свободный доступ к ним всем желающим. И никогда не пожалели о своем решении... Прекрасная, практически рождественская история о научном бескорыстии и идеализме».

«Своей «двуликостью» иммунитет напоминает римского бога Януса, охранявшего дома от непрошенных гостей. Уверена, что, если бы древним римлянам была известна концепция иммунитета, именно Януса назначили бы покровителем защитных сил организма. У римского Януса суровое и гордое лицо патриция. Но если бы изобразить его доверили мне, то я придала бы Янусу черты двух основоположников клеточной и молекулярной иммунологии – Ильи Ильича Мечникова и Пауля Эрлиха, чьи имена навечно соединены в истории науки Нобелевской премией за 1908 год».

Для кого

Для всех, кто хочет разобраться с тем, как устроена и работает защитная система

нашего организма. Для школьников, студентов, медицинских работников и широкого круга любознательных читателей.

Мария Кондратова

Невидимый страж. Как иммунитет защищает нас от внешних и внутренних угроз

Издательство и автор благодарят проект «Биомолекула» за помощь в подготовке издания.

Научный редактор *Аполлинурия Боголюбова*, канд. биол. наук

Редактор *Анна Щелкунова*

Иллюстрации *Олега Добровольского*

Художественное оформление и макет *Андрея Бондаренко*

Издатель *П. Подкосов*

Руководитель проекта *А. Шувалова*

Ассистент редакции *М. Короченская*

Корректоры *Н. Витько, Е. Сметанникова*

Компьютерная верстка *А. Ларионов*

Арт-директор *Ю. Буга*

Фото автора на обложке *В. Богатов*

Все права защищены. Данная электронная книга предназначена исключительно для частного использования в личных (некоммерческих) целях. Электронная книга, ее части, фрагменты и элементы, включая текст, изображения и иное, не подлежат копированию и любому другому использованию без разрешения правообладателя. В частности, запрещено такое использование, в результате которого электронная книга, ее часть, фрагмент или элемент станут доступными ограниченному или неопределенному кругу лиц, в том числе посредством сети интернет, независимо от того, будет предоставляться доступ за плату или безвозмездно.

Копирование, воспроизведение и иное использование электронной книги, ее частей, фрагментов и элементов, выходящее за пределы частного использования в личных (некоммерческих) целях, без согласия правообладателя является незаконным и влечет уголовную, административную и гражданскую ответственность.

© Кондратова М., 2022

© Добровольский О., иллюстрации, 2022

© Бондаренко А., художественное оформление, макет, 2022

© ООО «Альпина нон-фикшн», 2022

* * *

МАРИЯ КОНДРАТОВА

НЕВИДИМЫЙ СТРАЖ



Как иммунитет защищает нас
от внешних и внутренних угроз

АНО

АЛЬПИНА НОН-ФИКШН

МОСКВА
2022



Предисловие

Очень страшное кино

Если поискать соответствие между науками и популярными жанрами кино, то иммунология — это, конечно, кино полицейское: с погонями, взрывами, перехватами злоумышленников и прочим весельем. Даже развитие иммунного ответа идет по голливудским сценарным лекалам: все начинается с того, что одинокий детектив увязывается за подозрительным незнакомцем, а заканчивается тем, что сотни полицейских блокируют квартал на земле и с воздуха и спецназ разносит логово злодеев. Замените патрульных на макрофагов, а спецназ на Т-киллеров, и общая схема иммунного ответа готова. Именно этот экшен и делает иммунологию такой увлекательной наукой для тех, кто ею занимается.

К сожалению, не могу сказать того же о тех, кто ее изучает. Большинство студентов биологических и медицинских вузов вспоминают курс иммунологии как кошмар: бесконечные списки клеточных маркеров, таблицы цитокинов, основные пути рекомбинации генов Т-клеточного рецептора... Огромный объем очень важной, но крайне плохо структурированной информации. Популярные книги по иммунологии читаются, конечно, легче, чем университетские учебники, но из них сложно составить общее представление о защитных силах нашего организма. Увлекательные, но разрозненные рассказы о научных поисках разных ученых плохо складываются в целостную картину иммунологической науки как таковой. На то есть объективные причины. Иммунологические истории, как мы увидим дальше, склонны множиться, петлять и причудливо пересекаться, подобно сюжетным линиям в романе романов, описанном Борхесом в новелле «Сад расходящихся тропок». Их не так-то просто уложить в линейную структуру традиционной книги, возможно, тут уместнее был бы гипертекст интернет-портала. Такие иммунологические порталы для специалистов и впрямь существуют, и они очень полезны, если нужно быстро получить справку по какому-то узкоспециальному вопросу, но совершенно не годятся для первого знакомства с предметом.

Чтобы написать книгу, доступную любому человеку, знакомому с биологией в объеме курса средней школы, и одновременно не слишком далеко уклониться от научной точности, мне была нужна путеводная нить... образ... прием... Метафора «полицейское кино» показалась идеальной отправной точкой. Мы будем анализировать иммунную систему в терминах триллера, детектива, боевика. Где-то сходство будет полным, где-то — более или менее притянутым за уши, но я надеюсь, что подобный образный ряд сохранит в вашем сознании общее представление об иммунитете даже после того, как вы забудете названия основных типов клеток и ключевых биомолекул. Любимые боевики всегда запоминаются лучше нелюбимых учебников.

В этом месте введения по традиции следовало бы начать объяснять читателю, чем именно важна и интересна наука, о которой я собираюсь рассказать. Я этого делать не стану. Последние два года (книга пишется в 2021-м) мы только и делаем, что говорим об иммунитете. Словосочетание «цитокиновый шторм», известное прежде не каждому специалисту, не сходит со страниц популярных изданий. Глянцевые журналы публикуют

статьи о разнице между гуморальным и клеточным иммунитетом, а виртуальные споры сторонников и противников вакцинации переросли в уличные беспорядки. Эпидемия коронавирусной инфекции заставила думать и говорить об иммунитете даже тех, кто до сих пор не уверен, сколько букв «м» в этом слове. У меня нет цели побудить людей еще сильнее интересоваться этой темой. Сильнее – просто некуда. Сделать так, чтобы среди тех, кто говорит об иммунитете, стало хоть немного больше людей, которые понимают, о чем говорят, – вот единственная цель этого труда.

Как было сказано выше, основная сложность в рассказе об иммунной системе состоит в ее нелинейности. Описание механизмов функционирования дыхательной системы легко ложится в линейное повествование: вдох – газообмен в легких – насыщение гемоглобина кислородом – транспортировка кислорода с током артериальной крови – газообмен в тканях – обратная транспортировка углекислого газа с током венозной крови в легкие – выдох. Описать иммунные реакции столь же строго и последовательно не получится. По ходу повествования нам придется повторяться, забегать вперед и возвращаться назад. Так что штампы из плохих детективных романов: «как мы узнаем дальше» и «не будем забегать вперед» – будут нашими спутниками на протяжении всей книги. Мы начнем с простой – схематичной – картинки и постепенно будем наполнять ее деталями и нюансами. Начнем с правил, но часто будем вспоминать, что биология – наука исключений.

Полицейский боевик – жанровое кино, для него характерен определенный набор персонажей: хороший коп, друг хорошего копа, сволочь-начальник, полицейский-предатель и так далее – всего позиций 10–12. Однако, используя этот довольно ограниченный список героев, сценаристы и режиссеры каждый год снимают десятки новых фильмов, почти не повторяясь. Мы увидим, что сходным образом поступает и наш организм, используя один и тот же ограниченный набор иммунных клеток в различных вариантах иммунного ответа.



Рис. 1. Главные герои нашей полицейской истории

В первой части книги мы познакомимся с главными героями и антигероями нашего полицейского кино, а во второй рассмотрим, насколько разные сценарии иммунного ответа способны разыгрывать эти персонажи в зависимости от задач, стоящих перед организмом.

Мотор... Камера... Начали!

ЧАСТЬ 1 «ГЕРОИ» И «ЗЛОДЕИ»

Глава 1 ИММУННАЯ СИСТЕМА – ВЕЗДЕ И НИГДЕ

Теплые ротовые бабы извлечь из форм, остудить и окунуть в сироп минут на 5–10, затем

выложить на решетку и дать ему стечь.

Рецепт

Даже самый динамичный фильм требует введения: пока идут основные титры, зритель может не только открыть коробку с попкорном, но и понять, кто главный герой, где он находится и в чем его проблема. Так и мы, прежде чем начать углубляться в детали сюжета, совершим небольшой обзор иммунной системы «с высоты птичьего полета». У всякой науки, и у иммунологии тоже, есть свой язык, не всегда понятный непосвященным. Нам придется с ним познакомиться, если мы хотим разобраться с тем, как устроена защитная система нашего организма.

В основе представлений о человеческом организме лежат понятия «орган» и «система органов». Даже весьма далекий от биологии человек знает о существовании пищеварительной и дыхательной систем и может назвать основные органы: сердце, легкие, желудок, головной мозг и другие. Органы состоят из тканей, а ткани из клеток, но популярная физиология так глубоко обычно не копает. На клеточном уровне работу нашего организма изучают, как правило, специалисты – медики и биологи. Однако нам, для того чтобы понять природу иммунитета, придется говорить об отдельных клетках и даже молекулах.

Эта необходимость порождает проблему: как соблюсти баланс между точностью и понятностью? Научно-популярные книги рассчитаны на широкий круг читателей: от любознательных школьников до докторов наук, от людей, едва помнящих школьный курс биологии, до тех, кто посвятил десятки лет изучению науки о живом. Подробный рассказ о том, как устроена живая клетка и чем ДНК отличается от РНК, будет неинтересен последним, а отказавшись от такого разъяснения, мы оставим в недоумении первых. В этой книге я попыталась найти баланс между такими крайностями. Вся базовая биология, лежащая в основе иммунологии, вынесена в приложение, которое идет после основного текста. Если по ходу чтения книги вы обнаружите, что забыли, как устроена клетка, чем митоз отличается от мейоза, а лиганды от рецепторов и что такое третичная структура белка, – вы всегда можете обратиться к этому вспомогательному разделу (или даже начать чтение книги с него). Что до основного текста, который начинается буквально со следующего абзаца, то в нем мы сразу возьмем быка за рога, как нас к тому обязывает выбранный жанр. Принято? Поехали!

За защиту нашего организма от вторжения нежелательных «гостей» отвечают клетки иммунной системы – лейкоциты. Многообразие видов и функций этих клеток обеспечивает разнообразие и гибкость иммунного ответа. Границы между органами очевидны. Домохозяйка, разделяющая кролика или курицу, легко отличит печенку от легких, почки от желудка, но нет такого места в организме, про которое можно было бы сказать: здесь находится иммунитет. Иммунная система «пропитывает» все наше тело подобно тому, как сироп пропитывает ромовую бабу. Лейкоциты присутствуют везде: в коже, стенках кишечника, легких. Они путешествуют с током крови, но имеют и собственную транспортную сеть – лимфатические сосуды.

Можно сказать, что иммунная система диффузна и как бы растворена во всех других системах органов и тканях. Это логично, ведь ее основная задача – защита организма. Беда всегда приходит откуда не ждали, и иммунные клетки подобны бдительным патрульным из голливудских фильмов, которые по сто раз на дню проезжают по одной и той же тихой улице, чтобы на сто первый засечь на ней злоумышленника, взламывающего дверь ювелирного магазина.

Что же в таком случае представляют собой органы иммунной системы, которые мы смутно помним по картинкам в школьном учебнике? Если говорить образно, то это роддома, школы и университеты иммунных клеток. Представьте себе «Полицейскую академию», в которую новобранцев зачисляют буквально с рождения. Сначала все они отправляются в общие полицейские ясли, где с веселым гуканьем грызут погремушки, похожие

на разноцветные наручники. Потом идут в садик, позже – в школу: «ботаники» отправляются в класс криминалистики, а физически развитые готовятся стать бойцами спецназа... Я думаю, вы сами можете продолжить эту метафору.

Защита организма – непростая задача, и прежде, чем иммунные клетки начнут выполнять свои функции, они должны созреть в специальных условиях. Деятельность органов иммунной системы очень важна, но лишена той драмы и азарта, которые присущи клеточному иммунитету. По этой причине мы не будем уделять им большого внимания в дальнейшем, но в этой главе скажем, пожалуй, несколько слов. В конце концов, и в полицейской истории между взрывами и погонями находится несколько минут, чтобы рассказать о детстве и юности главного героя. Так что поговорим немного и мы о детстве и юности лейкоцитов, прежде чем полностью погрузиться в их взрослую и профессиональную жизнь.

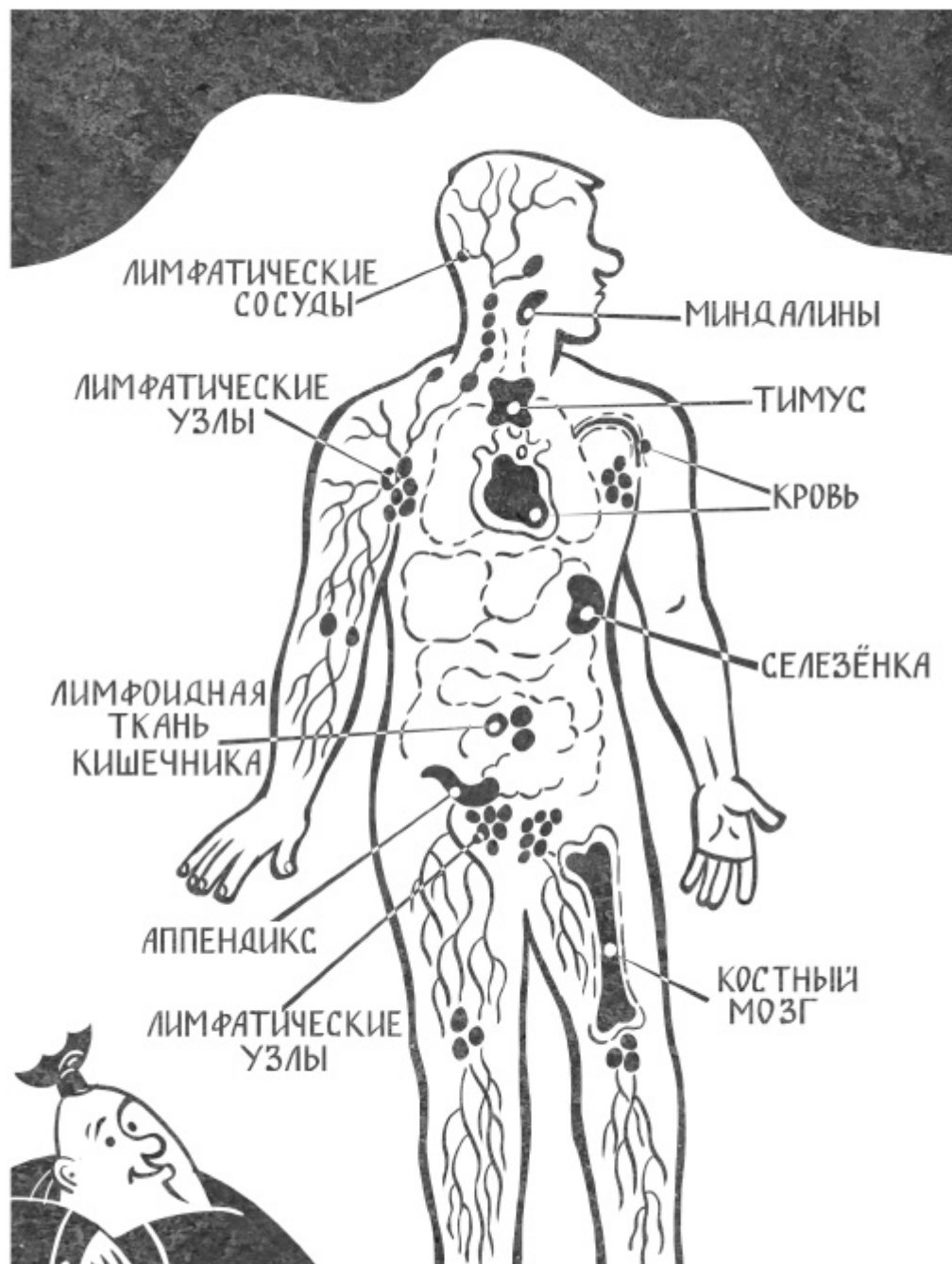


Рис. 2. Органы иммунной системы человека

Главным органом иммунной системы у человека является костный мозг. Именно в нем из клеток-предшественников формируются клетки иммунной системы. Костный мозг также главный орган кроветворения: основные клетки крови – эритроциты, благодаря которым она имеет красный цвет, – приходятся клеткам иммунитета кем-то вроде троюродных племянников. Лейкоциты бесцветны. Эту разницу легко увидеть даже в самый простой микроскоп, и именно она легла в основу первой классификации клеток крови: их разделили на красные и белые кровяные тельца. Костный мозг выполняет много важных функций. Он не только служит роддомом и яслями для новорожденных иммунных клеток, но также дает пристанище лимфоцитам-ветеранам – так называемым клеткам памяти, которые обеспечивают повторный иммунный ответ.

Другим важным органом иммунной системы является тимус – академия для Т-лимфоцитов. О его роли мы подробнее поговорим в главе, посвященной созреванию этого типа клеток. Костный мозг и тимус ввиду их важности для формирования иммунитета называют первичными органами иммунной системы; все остальные, о которых речь пойдет ниже, являются вторичными органами.

Важную роль в поддержании иммунитета играют селезенка и аппендикс. Да-да, тот самый червеобразный отросток, воспаление которого называется аппендицитом. Еще 30 лет назад он считался бесполезным рудиментом и именно в качестве такового описывался в школьных учебниках. В 1950-е годы в США аппендикс даже профилактически удаляли новорожденным, чтобы избежать проблем во взрослом возрасте. К счастью, эту практику быстро прекратили, ведь после его удаления у детей нарушалось пищеварение, они медленнее росли и чаще болели. Эта история показывает, как опасно торопиться с выводами, объявляя что-то в организме неважным или бесполезным¹.

Однако основными вторичными органами иммунной системы и главным местом работы многих разновидностей иммунных клеток являются лимфатические узлы. Вместе с соединяющими их лимфатическими сосудами они формируют вторую транспортную систему (первая – кровеносная), по которой иммунные клетки могут быстро перемещаться в самые разные точки нашего организма. На этих путях и развилках мы еще не раз окажемся, ведь какой же экшен без старой доброй погони?

Глава 2 ТРИ КИТА – ВЕЧНЫЕ ВОПРОСЫ ИММУНОЛОГИИ

Иные утверждают, что исстари подпорою земли служили четыре кита, что один из них умер и смерть его была причиною всемирного потопы и других переворотов во вселенной; когда же умрут и остальные три, в то время наступит кончина мира.

А. Н. Афанасьев. Древо жизни

Определение иммунитета как системы биологических структур и процессов организма, обеспечивающей его защиту, должно вызвать вопросы у внимательного читателя. Разве большинство систем нашего организма нацелено не на то же? Глаза позволяют нам увидеть опасность, мозг – проанализировать ее, ноги – убежать или же, напротив, броситься в бой. Все части нашего организма так или иначе подчинены решению задачи выживания и, стало быть, защиты. Почему же иммунитет занимает среди них особое место?

Внешние враги, угрожающие нашему существованию, различаются таким важным параметром, как размер. Одни из них видимы, и в этом случае сознание и инстинкты

¹ Строго говоря, органом иммунной системы является не сам аппендикс, а скопления иммунной (лимфоидной) ткани в его стенках. Аналогичные скопления иммунных клеток в стенках кишечника (Пейеровы бляшки) также относятся к вторичным лимфоидным органам и играют важную роль в настройке иммунной системы.

помогают нам с ними бороться. Против других – невидимых, микроскопических – они бессильны. Тогда защиту обеспечивает иммунная система.

Русская литература веками пытается ответить на вопросы «кто виноват?» и «что делать?». Есть свои вечные вопросы и в иммунологии. Со времен Пастера мы, конечно, сильно продвинулись в их изучении, но было бы преждевременно утверждать, что полностью разобрались в том, как устроена и работает иммунная система. Каждый год приносит новые открытия, уточняющие и углубляющие наши знания.

В основе иммунного ответа лежат три действия, которые на русском языке можно обозначить эффектной аббревиатурой РВУ: распознавание, взаимодействие, уничтожение.

Первый вопрос: как распознать врага? Вспомните картинку из учебника биологии: амеба натывается на одноклеточную водоросль или бактерию, обхватывает ее своими ложноножками, поглощает и принимается переваривать. Это фагоцитоз – древнейший способ питания и одновременно самозащиты. Запомните этот термин, он нам еще пригодится. Встретил чужого – съешь его, пока он не съел тебя. Простое и действенное правило, если речь идет об одноклеточных животных. Однако ситуация сильно усложняется, когда чужой проникает в многоклеточный организм, особенно такой сложный, как человеческий. В теле человека около 200 типов клеток различной формы и химического состава, а атакуют его миллионы вирусов, бактерий, грибов, паразитических червей. Как иммунные клетки отличают своего от чужого, как понимают, кого атаковать? Хорошо амебе: для нее враг – любая клетка, на которую она может наткнуться. Но фагоциты, защищающие тело человека, должны уметь отличать не только своих от чужих, но и больные, в том числе раковые, клетки от здоровых. Это очень непростая задача, и к ее решению иммунная система подходит чрезвычайно изобретательно.

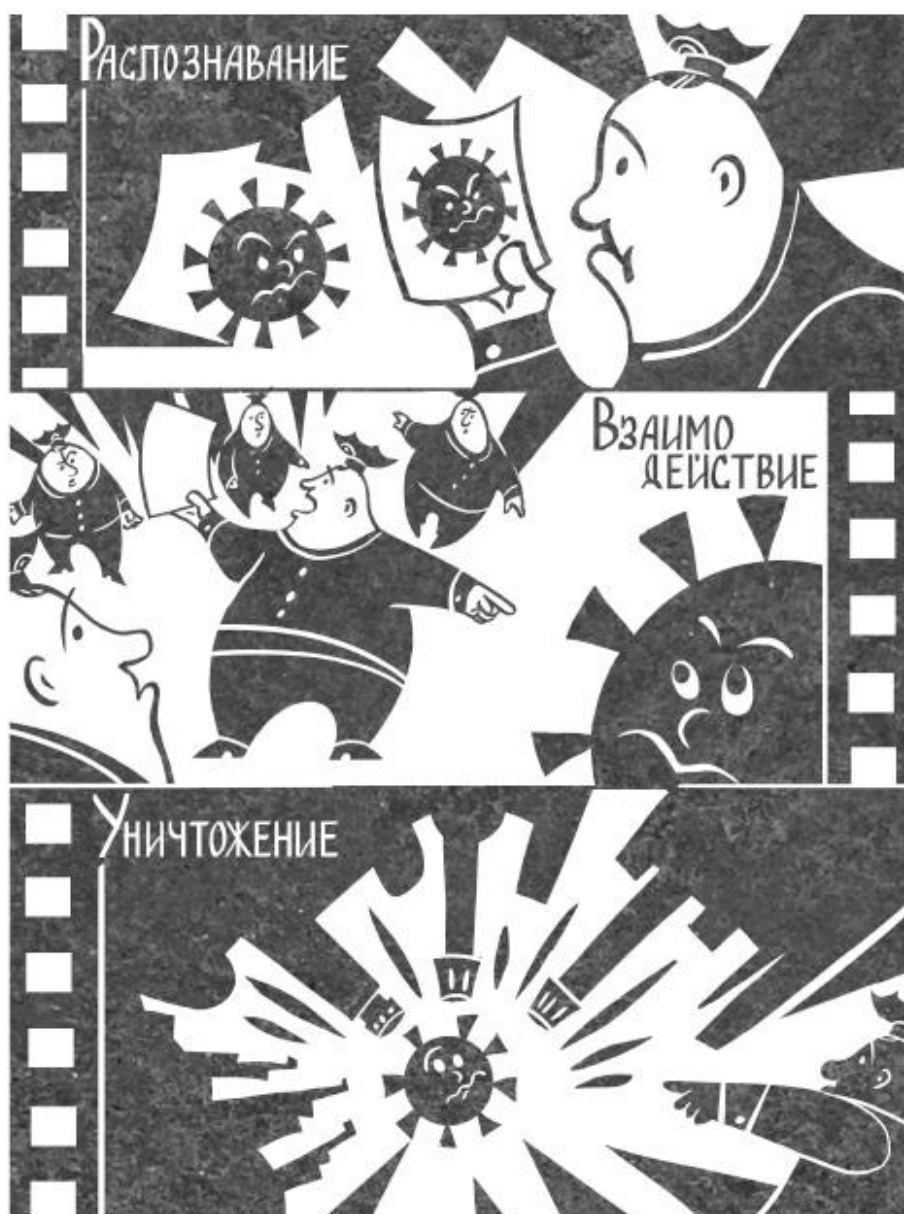


Рис. 3. Ключевые задачи иммунных клеток: распознавание, взаимодействие, уничтожение

Чужеродные молекулы, вызывающие ответ иммунной системы, называются антигенами – запомните этот термин, он регулярно будет встречаться в книге. Возможно, у вас возникнет ассоциация с генами и генетикой, однако она ошибочна. Термин расшифровывается как «порождающий антитела». Оба слова (и «ген», и «антиген») восходят к одному и тому же греческому слову *génos*, означающему «рождение, порождение», но общего у терминов «ген» и «антиген» не больше, чем у слов «генератор» и «гендер».

Второй вопрос: как наладить эффективное взаимодействие иммунных клеток? Один в поле не воин, и, чтобы справиться с тысячами бактерий и сотнями тысяч вирусных частиц, нужны сотни и тысячи иммунных клеток. Вспомним нашу метафору: патрульные полицейские, столкнувшись с бандой, по рации вызывают подкрепление. Иммунные клетки действуют так же. Вот только раций у них нет. Какие сигналы указывают лейкоцитам, что надо переместиться в пораженный орган?

Полицейские по-разному ведут себя с группой воришек и с бандой вооруженных грабителей. Иммунные клетки также по-разному реагируют на различные типы вторжения

(подробнее мы поговорим об этом в главе, посвященной разновидностям иммунного ответа). Каким образом достигается подобное единодушие?

Третий вопрос: как выбрать средства, подходящие для уничтожения конкретного противника? Сила разрушения должна быть соразмерна опасности, которую представляет враг. Чтобы обезвредить отряд террористов, приходится применять тяжелое вооружение. Но никто не будет использовать гранатометы и огнеметы для борьбы с уличной преступностью – разрушения в этом случае будут несоизмеримы с ущербом, который причиняют городу карманники и хулиганы. В арсенале иммунных клеток, как мы увидим дальше, имеются самые разнообразные средства защиты и нападения. Однако в отличие от полиции иммунная система, как правило, пленных не берет. Все ее орудия нацелены на уничтожение врага, поэтому осмотрительность в их применении жизненно важна для организма. Аутоиммунные заболевания, которым посвящена отдельная глава, – страшный пример тех разрушений, которые может причинить телу потерявший ориентиры иммунитет.

Ответы на вечные вопросы иммунологии – как распознать? как взаимодействовать? как уничтожить? – мы будем искать на протяжении всей книги.

Глава 3 ИММУНИТЕТ – ДВУЛИКИЙ ЯНУС

– Дело в том, Саша, – сказал Роман, обращаясь ко мне, – что у нас идеальный директор. Он один в двух лицах. Есть А-Янус Полуэктович и У-Янус Полуэктович. У-Янус – это крупный ученый международного класса. Что же касается А-Януса, то это довольно обыкновенный администратор.

– Близнецы? – осторожно спросил я.

– Да нет, это один и тот же человек. Только он один в двух лицах.

А. Н. и Б. Н. Стругацкие. Понедельник начинается в субботу

В полиции работают специалисты разного профиля: следователи, криминалисты, кибер-эксперты. В иммунной системе также действует несколько типов лейкоцитов. Их можно разделить на две большие группы: клетки миелоидного происхождения и клетки лимфоидного происхождения.

Для простоты будем называть их М-клетки и Л-клетки.

М-клетки и Л-клетки происходят от одних и тех же стволовых клеток, но разделение этих двух клеточных линий происходит очень рано, еще в яслях, роль которых играет костный мозг. К клеткам миелоидного происхождения относятся макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы и базофилы. К клеткам лимфоидного происхождения относятся В-лимфоциты, Т-лимфоциты и естественные киллеры. Отношения между всеми этими клетками можно изобразить в виде своеобразного родословного древа. Но не стоит даже пытаться заучить все названия прямо сейчас – они запомнятся сами собой позднее, когда мы поближе познакомимся с этими клетками и их ролью в нашей полицейской истории.

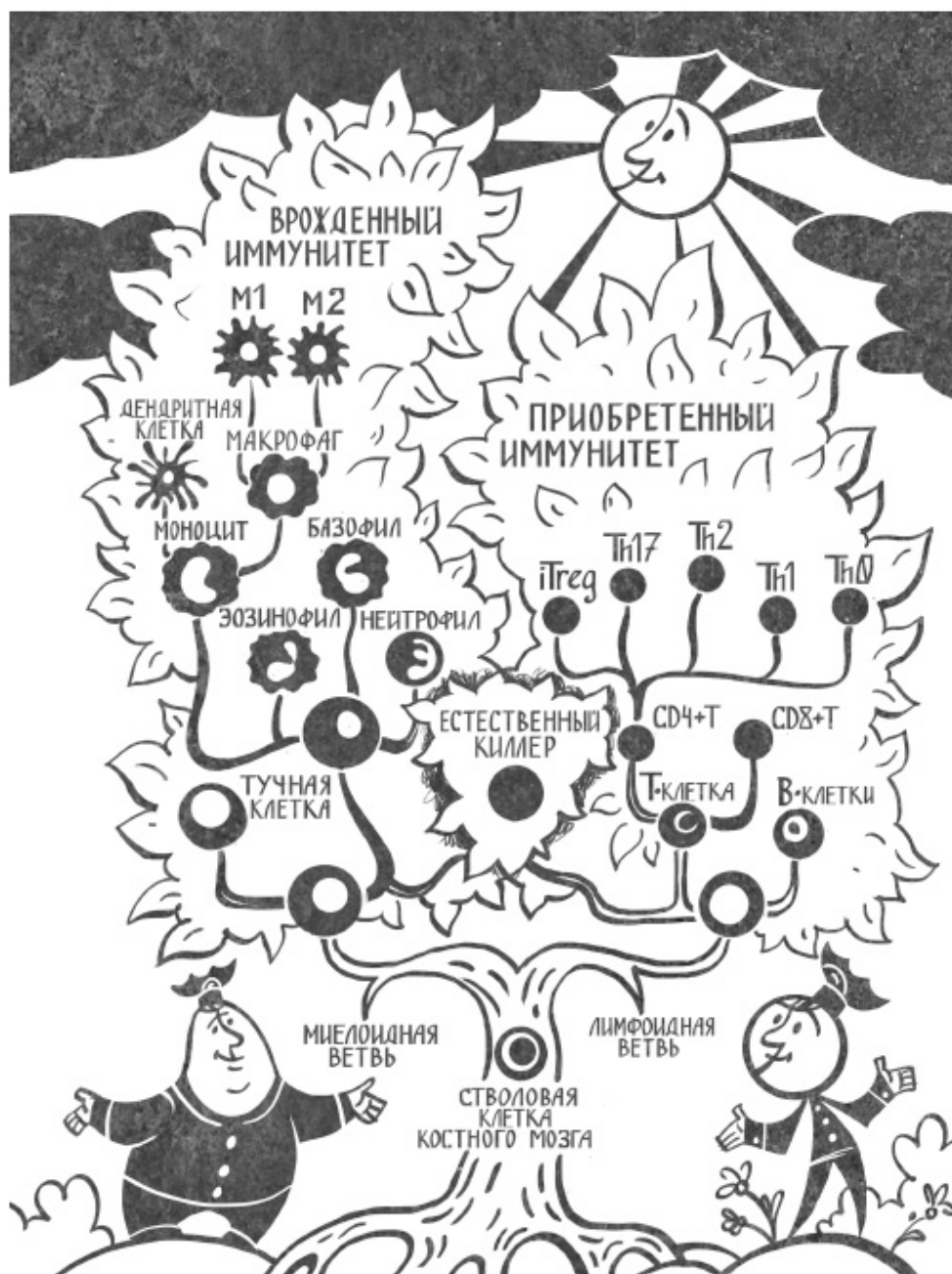


Рис. 4. Родословное древо иммунных клеток. Миелоидная (М) и лимфоидная (Л) ветви этого древа примерно соответствуют границам двух типов иммунного ответа – врожденного и приобретенного

М-клетки подобны заслуженным полицейским-универсалам, работающим по старинке; Л-клетки – молодые эксперты, блестяще решающие узкоспециальные задачи, но за их границами беспомощные, как любой обыватель. Возрастные метафоры здесь не случайны: в эволюционном смысле М-клетки древнее Л-клеток. Миелоидные клетки обеспечивают базовый, врожденный иммунитет, который в том или ином виде присущ всем многоклеточным животным. Лимфоидные клетки отвечают за более тонкие и специфические защитные реакции, получившие название приобретенного, или адаптивного, иммунитета. Однако как молодому амбициозному детективу редко удастся добиться успеха без помощи пусть немного старомодного, но опытного и знающего жизнь коллеги, так и Л-клетки нуждаются в М-клетках для выполнения своих функций.

Внимательный читатель наверняка заметил, что на рисунке ветви родословного дерева между зонами Л и М пересекаются. В этой части располагаются лимфоидные клетки врожденного иммунитета ILC (Innate lymphoid cells). Самые известные из них – естественные киллеры. Сочетая свойства М- и Л-клеток, лимфоидные клетки врожденного иммунитета находятся на границе двух типов иммунного ответа – врожденного и приобретенного.

Заживление ран, реакции воспаления – это самые известные проявления врожденного иммунитета, которым человек обладает с первого дня своего появления на свет. Устойчивость организма к возбудителям многих (хотя и не всех) заболеваний при повторной встрече с ними и защитный эффект вакцин обусловлены системой приобретенного иммунитета.

Своей «двуликостью» иммунитет напоминает римского бога Януса, охранявшего дома от непрошенных гостей. Уверена, что, если бы древним римлянам была известна концепция иммунитета, именно Янус стал бы покровителем защитных сил организма. У римского бога суровое и гордое лицо патриция. Но лично я придала бы ему черты двух основоположников клеточной и молекулярной иммунологии – Ильи Ильича Мечникова и Пауля Эрлиха, чьи имена навечно соединены в истории науки Нобелевской премией за 1908 год.

Оба этих ученых были настоящими универсалами, какие редко встречаются в современной науке, ставшей полем деятельности узких специалистов. Мечников много занимался инфекционными заболеваниями и теорией старения. В конце XIX века он основал в Одессе первую в Российской империи бактериологическую станцию для борьбы с инфекционными заболеваниями (здание на улице Льва Толстого сохранилось до наших дней). Эрлих помимо иммунологии занимался изучением злокачественных опухолей и способов лечения инфекционных заболеваний с помощью химических веществ. Именно в его лаборатории был изобретен сальварсан – первое эффективное лекарство против сифилиса, бывшего тогда страшной, неизлечимой болезнью. Однако в историю иммунологии Мечников и Эрлих вошли прежде всего как ученые, описавшие две стороны защитной системы нашего организма. Илья Мечников открыл фагоцитоз – важнейший из инструментов врожденного иммунного ответа, Пауль Эрлих заложил основы представлений о взаимодействии антигенов и антител, которые необходимы для реализации адаптивного иммунитета. О работах Эрлиха подробнее будет рассказано в главе, посвященной антителам, мы же пока остановимся на открытиях, сделанных нашим соотечественником.

Мечников начал свои исследования с детского вопроса: куда исчезают занозы? Каждому из нас случалось загнать под кожу острую щепку. Иногда ее удается вытащить, но частенько она так и остается под кожей. Это место болит несколько дней, а потом заноза словно растворяется и перестает беспокоить. Мечников решил в деталях изучить процесс избавления организма от инородного тела. Но как наблюдать за происходящим, если кожа не прозрачна? Ученый понимал, что защитные силы организма необходимо изучать непосредственно в живом объекте, мертвые ткани для этого не годятся. Он предположил, что подобные защитные механизмы существуют не только у человека, но и у других, более простых животных.

Первым объектом его исследования стали личинки морских звезд, похожие на крошечные стеклянные игрушки. Мечников осторожно втыкал в них шипы розы, а потом в микроскоп следил за тем, что происходит в ране. Уже через несколько минут после повреждения вокруг деревянного острия, словно привлеченные каким-то сигналом, начинали собираться подвижные клетки, похожие на амёб. Они облепляли кусочек дерева, и если он был не слишком большим, то спустя несколько часов от него не оставалось и следа – рана заживала. Так Мечников показал, что в организме животных есть клетки, пожирающие чужеродные частицы. Процесс захвата и переваривания таких частиц он назвал фагоцитозом (от *греч.* φαγεῖν – пожирать и κύτος – клетка), а сами клетки – фагоцитами.

Это открытие было интересным и важным само по себе, но Мечников предвидел, что значение его может далеко выходить за пределы «прикладного занозоведения». Как врача

и ученого его беспокоила проблема инфекционных заболеваний. До открытия антибиотиков оставалось еще несколько десятилетий, и медицина пока мало чем могла помочь больным. За примерами можно было далеко не ходить: первая жена ученого умерла от туберкулеза совсем молодой женщиной. Мечников был в таком отчаянии, что пытался покончить с собой. К счастью для человечества, эта попытка не увенчалась успехом.

Инфекционные заболевания – туберкулез, холера, дифтерия – несли страдания и смерть. Однако Мечников-врач знал, что даже во время самых лютых эпидемий некоторые люди болели легко или не заболевали вовсе. Возможно, открытые им клетки-защитники способны уничтожать не только кусочки дерева, но и микробов? Но как это выяснить? Тут на помощь ученому пришел другой микроскопический обитатель наших водоемов – прозрачный рачок дафния. Он хорошо известен аквариумистам, которые часто разводят дафний на корм рыбам. Эти крохотные ракообразные часто страдают от грибковых инфекций – микозов. Прорастая внутри тела дафнии из спор, грибок убивает животное. Но обязателен ли подобный исход? Видимо, нет, иначе все дафнии давно вымерли бы. Мечников поставил виртуозный эксперимент: он заражал здоровых рачков спорами грибов, а затем под микроскопом наблюдал за тем, что происходит у них в теле. Ученый увидел, что, как и в случае с занозами, споры тут же оказывались атакованными клетками-фагоцитами. Дальнейший ход событий зависел от численности тех и других. Если спор было мало, то фагоциты справлялись с ними, и дафнии не заболевали. Если же спор было слишком много, то фагоцитов оказывалось недостаточно, чтобы противостоять инфекции, споры прорастали, и рачок погибал. Так была впервые показана роль клеток врожденного иммунитета в защите многоклеточных организмов.

Сегодня мы точно знаем, что именно врожденный иммунитет является первичной защитной системой нашего организма. В том или ином виде он существует у всех многоклеточных животных. Система же приобретенного иммунитета появляется только у позвоночных и является своего рода эволюционной надстройкой над более древними защитными механизмами. Как мы увидим дальше, лимфоциты (Л-клетки) нуждаются в помощи миелоидных клеток и адаптивный иммунитет мало на что способен при повреждении врожденного.

Впрочем, в развитии науки присутствует своя логика, не обязательно совпадающая с логикой эволюционной. Так уж получилось, что на протяжении почти всего XX века открытия Мечникова оставались в тени открытий Эрлиха и его последователей, изучавших адаптивный, то есть приобретенный, иммунитет. Лишь в 2011 году, спустя более чем 100 лет, результаты исследований механизмов врожденного иммунитета вновь привлекли внимание Нобелевского комитета. (Для сравнения: к этому времени было вручено уже по меньшей мере десятков Нобелевских премий за открытия в области иммунитета приобретенного.)

Однако мы в этой книге будем следовать именно биологической, эволюционной логике. Мы начнем наш разговор об иммунитете с рассмотрения наиболее древних механизмов защиты и попытаемся понять, как именно клетки-фагоциты решают три главные иммунологические задачи: распознавание, взаимодействие, уничтожение.

Глава 4 СКАНДАЛЬНЫЙ НОБЕЛЬ

Никогда не скрывал, что академическая наука – клубок друзей и серпентарий единомышленников!

Из бурной дискуссии в интернете

Осень 2011 года в научном сообществе выдалась жаркой, даже можно сказать – скандальной. Едва только Нобелевский комитет объявил имена лауреатов по физиологии и медицине, как в кругах ученых-иммунологов началось настоящее брожение. Нет, важности

самого открытия и заслуг Брюса Бётлера и Жюля Офмана² никто не отрицал, но в дискуссиях постоянно упоминались имена других исследователей, внесших не менее важный вклад в изучение механизмов врожденного иммунитета. Чаще других называли Чарльза Джейнуэя и Руслана Меджитова. Дошло до того, что группа ученых опубликовала в престижнейшем научном журнале *Nature* статью о допущенной несправедливости. Голоса в защиту Джейнуэя и Меджитова подняли не какие-то озлобленные неудачники, а самые видные специалисты в области иммунологии. Одним из них был Джеймс Эллисон, который сам несколько лет спустя получил Нобелевскую премию за открытие нового типа иммунотерапии злокачественных опухолей (подробнее о его работе мы поговорим в главе, посвященной раку).

Нобелевский комитет, однако, своего решения не изменил, и Руслан Меджитов (Джейнуэй к тому времени уже умер) Нобелевскую премию так и не получил. Но он узнал, как высоко ценят его собратья-ученые и что они готовы сражаться за признание его заслуг – а это, возможно, даже важнее, чем премия. Такая солидарность в ревнивом мире академической науки встречается редко.

Так что же нового удалось узнать ученым за 100 лет, прошедших после открытия Мечникова, и кто из них на самом деле заслуживал Нобелевскую премию? Я постараюсь ответить на первый вопрос, а что до ответа на второй – решайте сами.

Как было сказано выше, в начале и середине XX века все внимание иммунологов было сосредоточено на клетках приобретенного иммунитета – лимфоцитах. Но постепенно ученые стали догадываться, что адаптивный иммунный ответ совсем не так самодостаточен, как им казалось раньше. Более того, подавляющее количество многоклеточных животных (в том числе, например, такая многочисленная группа, как насекомые) не имеет его вовсе, однако при этом они как-то справляются с инфекциями. Врожденный иммунитет оказался важнее, чем о нем думали. Перед учеными со всей очевидностью встал один из ключевых вопросов иммунологии: каким образом клетки человека, синтезирующие максимум 20–30 тысяч белков, способны распознавать миллионы антигенов вирусов и бактерий?

Для адаптивного иммунитета ответ на этот вопрос был уже известен: распознавание множества вариантов чужеродных молекул связано с генетически обусловленными перестройками в антигенраспознающих рецепторах Т- и В-клеток. Высокая вариабельность генов этих рецепторов и хитроумные перестройки генного локуса позволяют лимфоцитам синтезировать миллионы разнообразных рецепторов, способных распознавать миллионы чужеродных белков. Ничего похожего в клетках врожденного иммунитета не наблюдается, да и созревание миелоидных клеток идет совсем по другому пути, чем созревание лимфоцитов. А между тем рецепторы клеток врожденного иммунитета, как и любые белки, должны быть закодированы генетически. Но как закодировать распознавание миллионов разных микроорганизмов, которые еще и постоянно изменяются? На это нашего генома просто не хватит!

Между тем фагоциты определенно реагировали на присутствие чужеродных молекул. Так, было известно, что некоторые компоненты микробов, например липополисахарид (ЛПС) из клеточной стенки грамотрицательных бактерий, активируют макрофаги, индуцируя секрецию воспалительных цитокинов, и стимулируют деление В-клеток. Но как?

Эта проблема не давала покоя иммунологу Чарльзу Джейнуэю. В 1989 году он опубликовал статью, в которой раскритиковал современную науку за то, что она направляет все внимание на частности, уклоняясь от действительно фундаментальных вопросов, и предложил собственную теорию врожденного иммунного ответа. Согласно теории Джейнуэя, клетки врожденного иммунитета реагируют на общие сигналы о присутствии чужого – он назвал их образами или паттернами патогенности. В этом их отличие от клеток

² Третьим исследователем, получившим премию в 2011 году, был американский биолог Ральф Стайнман, открывший дендритные клетки. Эта разновидность клеток адаптивного иммунитета играет такую важную роль в настройке иммунного ответа, что ей будет посвящена отдельная глава.

адаптивного иммунитета, нацеленных на распознавание всего одного или нескольких очень похожих антигенов.

Что имеется в виду? Покинем ненадолго сложный микромир и попытаемся понять идею Дженуэя, используя бытовую аналогию. Предположим, вы выстраиваете систему безопасности вокруг дома, стоящего в густом лесу. Из леса могут прийти волки и медведи, и вы хотите, чтобы система отпугивала их громкими звуками и световыми вспышками. При этом вам совершенно не хочется просыпаться всякий раз, когда в огород проберется мышь или заяц. Стало быть, систему нужно правильно настроить, и тут возможны два подхода. Можно, установив множество скрытых камер, научить систему распознавать конкретных животных и реагировать только в том случае, если в поле зрения камеры появится волк или медведь. Так реагирует адаптивная система, распознавая конкретные молекулы антигенов. Но можно поступить иначе и настроить систему так, чтобы она срабатывала на любой объект размером больше зайца. Второй подход гораздо легче реализовать, хотя у него есть свои издержки: время от времени система будет пугать безобидных косуль или соседа, который решил заглянуть к вам на огонек. Именно так – приблизительно – работает врожденный иммунитет.

Возьмем уже упоминавшийся выше ЛПС. В человеческом организме данная молекула не синтезируется, зато ее производит огромное количество бактерий. Если клетка врожденного иммунитета может распознавать это вещество, то она способна распознать множество болезнетворных бактерий. Ей нет необходимости иметь миллионы рецепторов для миллионов разных молекул, которые могут синтезировать все эти бактерии. Достаточно одного-единственного – распознающего ключевую для всех этих микроорганизмов молекулу. Вот такие молекулы, по мысли Джейнуэя, и были теми самыми образами патогенности, которые распознавались клетками врожденного иммунитета. А поскольку каждый такой образ характерен сразу для целой группы патогенов (в случае с ЛПС это все грамотрицательные бактерии³), то в конечном счете и рецепторов к ним требуется не так уж много. Не миллионы, а всего лишь десятки.

Коллеги приняли гипотезу Джейнуэя благожелательно, но без восторга. Генетическая инженерия и молекулярная биология в то время делали еще только первые шаги, возможности их были ограничены. Как найти потенциальные рецепторы к паттернам патогенности среди тысяч белков, которые присутствуют на поверхности иммунных клеток? Ответа на этот вопрос у Джейнуэя не было, и несколько лет его гипотеза оставалась лишь смелой, но ничем не подтвержденной догадкой.

Глава 5 РЕЦЕПТОРЫ, ПОДОБНЫЕ TOLL

Das war ja toll! (Вот это класс!)

Кристиана Нюсляйн-Фольхард

В то время как в США Джейнуэй ломал голову над загадками врожденного иммунного ответа, за океаном, в Европе, немецкая исследовательница Кристиана Нюсляйн-Фольхард изучала различные мутации у плодовой мушки дрозофилы – излюбленного объекта генетиков еще с начала XX века. В 1985 году среди личинок-мутантов она обнаружила нескольких с недоразвитым брюшком. Кристиана отреагировала на открытие, эмоционально воскликнув: «Das war ja toll!» Именно этим словом «toll» (классный, удивительный) был позднее назван ген, мутация в котором так странно нарушала развитие личинки. В 1995 году

³ Датский ученый-бактериолог Ганс Кристиан Йоахим Грам (1853–1938) занимался систематизацией бактериальных инфекций. Он нашел вещество, которое бактерии одного класса окрашивало в розовый цвет, а другого – нет. В честь ученого те, что окрашивались, названы грамположительными, а те, что оставались бесцветными, – грамотрицательными.

Кристиана Нюсляйн-Фольхард была награждена Нобелевской премией за открытие генетических механизмов контроля эмбриогенеза.

Где иммунитет, а где эмбриогенез? Но в организме редкий ген и редкий белок выполняют всего лишь одну функцию. Молекулярная жизнь клетки полна неочевидных, но важных связей и взаимодействий. Вскоре выяснилось, что ген Toll важен не только для эмбрионального развития мушек. Оказалось, что он играет важную роль и в жизни взрослых насекомых. В 1996 году французский исследователь Жюль Офман опубликовал статью, в которой говорилось о том, что сигнальный путь толл-рецептора необходим для защиты дрозофилы от грибковых инфекций. Мушки, имевшие мутации в этом гене, погибали от грибка, в то время как обычные мухи были к нему практически нечувствительны.

Это неожиданное открытие оказалось той последней подсказкой, которую так долго ждал Руслан Меджитов. Молодой ученый прочитал статью Джейнуэя, еще будучи аспирантом МГУ, и идея существования паттернов патогенности настолько захватила его, что он поставил себе цель попасть в лабораторию своего кумира. Когда появилась статья Офмана, Меджитов уже несколько лет работал с Джейнуэем, изучая последовательности генов и кодируемых ими белков, чтобы вычислить первый рецептор врожденного иммунного ответа в геноме человека. Здесь мы сделаем небольшое отступление и поговорим о методах биоинформатики, помогающих ученым предсказывать свойства малоизученных белков и генов, которые их кодируют.

Одним из важнейших событий в биологии XX века стало открытие генетического кода – системы правил, по которым последовательность нуклеотидов в ДНК (гене) определяет последовательность аминокислотных остатков в кодируемом ею белке. Другим важным событием было осознание того, что последовательность аминокислотных остатков в белке определяет его структуру, а структура, в свою очередь, определяет функцию.



Рис. 5. Связь между структурой и функцией белка на примере гемоглобина. Расположение остатков гистидина в активном центре белка позволяет ему связывать молекулу гема, отвечающую за перенос кислорода

Классическим примером системы «последовательность – структура – функция» является белок гемоглобин, связывающий молекулы кислорода и углекислого газа и осуществляющий их транспорт в нашем организме. Эта функция гемоглобина определяется несколькими остатками аминокислоты гистидина, которые формируют так называемый активный центр белка. Если заменить один из этих гистидинов на остаток какой-то другой аминокислоты, такая молекула не сможет эффективно связывать кислород. Почему именно гистидин? В его состав входит поляризованный атом азота, способный удерживать гем – сложную небелковую молекулу, содержащую атом железа, собственно и связывающий кислород. Однако важен не только химический состав, но и взаимное расположение в пространстве. Остатки гистидина должны находиться на определенном расстоянии друг от друга и под определенными углами. Правильное взаимное расположение обеспечивается стабильностью укладки основных строительных блоков данного белка, которые носят название альфа-спиралей. В свою очередь, эти структуры формируются благодаря чередованию разных типов аминокислот: гидрофильных – любящих воду и гидрофобных – боящихся воды. Таким образом, зная лишь последовательность аминокислот в гемоглобине, мы можем уже довольно много сказать об этом белке. Также вышесказанное позволяет предположить, что гены, обладающие сходными последовательностями, часто кодируют белки с похожими структурами и функциями. Это теоретическое допущение на сегодняшний день имеет множество прямых экспериментальных подтверждений.

Почему это так важно? Дело в том, что прямое определение функции белка и его пространственной структуры продолжает оставаться весьма непростой задачей даже в наши дни. По оценкам ученых, в геноме человека содержится порядка 20 000 генов, кодирующих белки. Но более или менее мы понимаем функции лишь 5000 из них. Что же говорить тогда о миллионах генов, кодирующих белки разных бактерий?

Однако в 1990-х годах определение последовательности генов стало довольно рутинной операцией. Многие тысячи их были уже собраны в первые базы данных – прообразы гигантских биоинформатических хранилищ нашего времени. Специальные программы позволяли сравнивать последовательности генов между собой и находить сходные. Узнав об открытии Офмана, Руслан Меджитов решил искать иголку в стоге сена – проверить, а нет ли среди уже известных человеческих генов похожего на Toll дрозофилы. Конечно, человека и дрозофилу разделяет огромная эволюционная дистанция, но ученые уже знали, что определенные белки, например гистоны, связывающие ДНК в ядре, очень консервативны во всех живых организмах. Возможно, белки иммунной системы также сходны у всех многоклеточных? Во всяком случае, смысл в этих поисках был.

Кто ищет, тот всегда найдет? В науке – отнюдь. Но Меджитову повезло. Он обнаружил в базе данных ДНК последовательность, кодирующую белок, который имел сходство с толл-рецептором дрозофилы. Теперь этот белок известен как толл-подобный рецептор 4 (TLR4). Сходство последовательностей позволяло предположить, что этот белок играет важную роль в защите организма, но само по себе доказательством не являлось. В конце концов, за миллионы лет эволюции, лежащих между человеком и дрозофилой, он мог приобрести другие функции. Чтобы доказать, что этот ген и впрямь вовлечен в иммунный ответ, был необходим эксперимент. На основе исходного гена TLR4 Руслан Меджитов сконструировал искусственный ген, кодирующий мутантный рецептор, который постоянно находится в активном состоянии (природный лиганд, активирующий TLR4, тогда еще не был известен). Мутантный TLR4 поместили в клетки, используя методы генной инженерии, и затем проверили, как отличается активность этих клеток от активности клеток, не подвергшихся генетической трансформации. Оказалось, что гиперактивация сигнальных путей, зависящих от TLR4-рецептора, ведет к усилению производства костимулирующей молекулы B7 и воспалительных цитокинов, необходимых для активации Т-лимфоцитов. Эксперименты Меджитова доказали существование у позвоночных паттерн-распознающих

рецепторов, активация которых приводит к инициации адаптивного иммунного ответа. Основное положение теории Джейнуэя было подтверждено. Позже Брюс Бётлер с коллегами показали, что именно рецептор TLR4 связывает липополисахарид клеточных стенок грамотрицательных бактерий.

(На всякий случай напоминаю, что, если термины «лиганды», «рецепторы» и «сигнальные пути», с которыми мы впервые встретились в этой главе, вводят вас в ступор, вы можете обратиться к соответствующим разделам приложения. Разберитесь в этих понятиях сейчас, ведь они еще не раз встретятся в книге. К сожалению, молекулярные механизмы взаимодействия клеток практически не затрагиваются школьным курсом биологии, но в разговоре об иммунной системе без них не обойтись.)

Чарльз Джейнуэй скончался от рака в 2003 году. Жюль Офман и Брюс Бётлер получили Нобелевскую премию в 2011-м. Руслан Меджитов ее так и не получил. Честно говоря, я вполне разделяю негодование Элвисона и других иммунологов. На мой взгляд, вклад Руслана Меджитова в открытие механизмов распознавания во врожденном иммунитете не меньше, чем вклад Офмана и Бётлера. А главное, я в принципе не понимаю, зачем Нобелевскому комитету понадобилась упикивать в одну премию открытие роли толл-подобных рецепторов в клетках врожденного иммунитета и открытие дендритных клеток адаптивного иммунитета. Каждый из этих научных прорывов заслуживал отдельной премии. Однако история не знает сослагательного наклонения, и в итоге получилось то, что получилось: поучительная и немного грустная история о том, что вклад в науку и его признание — это все еще разные вещи. Или же, если хотите, наоборот: поучительная и оптимистичная история о том, что подлинный научный авторитет не зависит от чинов, наград и воли какого-либо комитета, хотя бы даже и Нобелевского.

Изучение толл-подобных рецепторов продолжается и по сей день. Вот что мы знаем о них сегодня. У человека их 10, а, например, у мыши 12, так что врожденный иммунитет у мыши и человека немного различается. Несмотря на общее сходство, толл-подобные рецепторы способны распознавать самые разные чужеродные молекулы: фрагменты ДНК бактерий и РНК вирусов, белки жгутиков бактерий (флагеллин), фрагменты клеточной стенки грибов (зимозан) и многие другие. Также эти рецепторы распознают молекулы, сигнализирующие о проблемах в наших собственных клетках, например белки теплового шока. Как мы увидим дальше, врожденный иммунитет играет важную роль не только в уничтожении чужеродных биологических объектов, но и в очистке организма от старых, больных и раковых клеток. Белки теплового шока и другие подобные им молекулы позволяют клеткам врожденного иммунитета отличать неполноценные клетки от здоровых, нормально функционирующих. Этой стороне иммунного ответа будет посвящена следующая глава.

Глава 6

РЕЦЕПТОРЫ К ЧУЖОМУ... И СВОЕМУ...

...Предоставь мертвым

погребать своих мертвецов.

Евангелие от Луки

После описания первых толл-подобных рецепторов в иммунологии словно плотину прорвало. В следующие 20 лет было открыто множество рецепторов, отвечающих за распознавание во врожденном иммунитете. Некоторые из них имеет смысл рассмотреть особенно внимательно, так это прольет свет на еще одну важную функцию, которую они выполняют. Как мы уже говорили, клетки врожденного иммунитета, особенно макрофаги, —

это не только полицейские, но также мусорщики и даже могильщики в нашем организме. Они защищают его не только от внешних врагов, но и от неизбежных внутренних поломок.

Вы наверняка слышали о том, что клетки нашего тела полностью обновляются за семь лет. Это утверждение, конечно, пример не слишком корректного упрощения, но не будем пока к нему придираться. Лучше зададимся вопросом: куда деваются старые клетки, когда им на смену приходят новые? В учебниках на этот счет пишут, что старые клетки погибают и новые занимают их место, однако это мало что объясняет. Мертвая органика, будь то целое тело или отдельная клетка, занимает место, гниет, разлагается, становится питательной средой для разных микроорганизмов. Трупные яды — отравы для живого. История человеческой цивилизации с тех пор, как она стала оседлой, — это история решения похоронного вопроса.

Уже у первобытных людей были специальные места для погребения и ритуалы, решавшие важную для выживания задачу: сделать так, чтобы мертвые не становились опасными для живых. С этим, вероятно, связано и требование многих древних религий хоронить умерших до захода солнца. Любой многоклеточный организм в этом смысле похож на город-миллионник — ему приходится решать те же проблемы утилизации умерших. Как же именно он это делает?

Прежде чем ответить на этот вопрос, имеет смысл уточнить, что смерть клеток, как и смерть людей, бывает естественной и насильственной. Полиция должна присутствовать в обоих случаях. В первом она лишь составляет протокол и выражает дежурное соболезнование близким, но во втором реагирует иначе. Тут уже дело не ограничивается прибытием пары дежурных полицейских — на вызов выезжают сотрудники «убойного отдела», эксперты-криминалисты, выставляется оцепление, начинается поиск и опрос свидетелей. Иммунной системе также нет смысла запускать иммунный ответ на полную катушку, когда в этом нет необходимости. Поэтому клетки врожденного иммунитета по-разному реагируют на естественную смерть клеток от старости и насильственную их гибель в результате механического повреждения, вирусной атаки и тому подобных инцидентов.

Естественная запрограммированная гибель клеток называется апоптозом. Старые клетки совершают что-то вроде самоубийства — молекулярного хакари. В результате внутри них высвобождаются ферменты, похожие на те, которые в нашем пищеварительном тракте помогают переваривать пищу. Клетка в буквальном смысле сама себя переваривает. В конце концов от нее остается лишь несколько небольших пузырьков — апоптотических телец, ограниченных остатками плазматической мембраны. Апоптоз, таким образом, проходит очень аккуратно, и содержимое отмершей клетки не попадает во внеклеточную среду. Специальные молекулы, присутствующие на поверхности апоптотических телец, оставшихся от клеток, умерших естественной смертью, указывают на то, что тельца должны быть утилизированы. Этот тип химических сигналов в научной литературе так и называется — «съешь меня». Его посылает, например, фосфатидилсерин. В норме этот фосфолипид находится во внутреннем слое клеточной мембраны (если вы не помните, что клеточная мембрана двухслойная, — приложение в помощь). В клетках, подвергшихся апоптозу, он переходит в наружный слой и становится сигналом «съешь меня» для множества рецепторов клеток врожденного иммунитета. Фагоциты, главным образом макрофаги, реагируют на эти сигналы и «подъедают» апоптотические тельца, освобождая пространство для клеток. Однако делают они это в штатном режиме, не запуская тревожной — воспалительной — реакции. В результате постоянное естественное обновление организма проходит тихо и безболезненно. Совсем по-другому разворачиваются события, если смерть клетки сопровождает некрозом — разрывом мембраны и выбросом клеточного содержимого во внеклеточное пространство.

Как в этом случае макрофаг распознает поврежденную клетку? Паттерны патогенности здесь не работают, ведь отмершие и разрушенные клетки состоят из тех же молекул, что и здоровые. Сигнальные молекулы типа «съешь меня» зачастую отсутствуют. В этом случае в действие вступают «сигналы о разрушении» (danger signaling), предупреждающие иммунную систему о том, что что-то пошло не так.

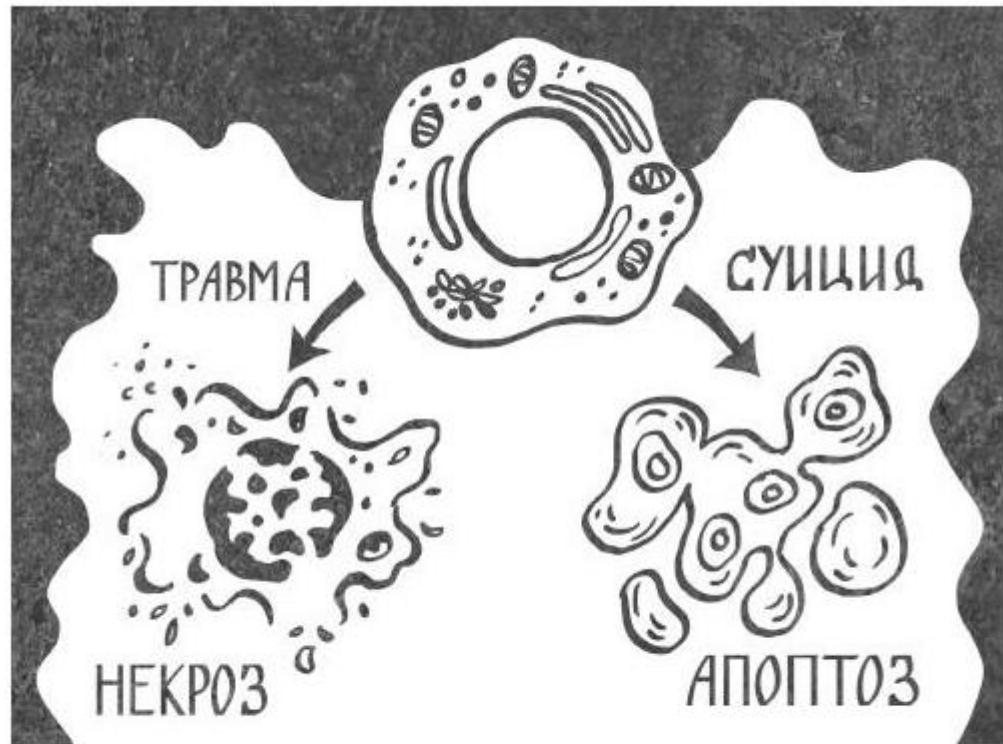


Рис. 6. Апоптоз и некроз — два основных пути гибели клеток в многоклеточном организме

Наиболее универсальной «черной меткой» клеточного разрушения являются свободные молекулы ДНК. В норме ДНК всегда находится не просто внутри клетки, а внутри органелл — ядра и митохондрий. Появление ДНК в цитоплазме клетки и тем более во внеклеточном пространстве — это всегда сигнал бедствия, который активирует иммунную систему. Именно этот сигнальный путь (хотя, конечно, не он один) запускает бурную воспалительную реакцию в ране при насильственной гибели клеток. Всем известны признаки воспаления: отек, покраснение, боль, повышение температуры... Это так не похоже на «тихую смерть» от апоптоза.

Свободную ДНК узнают уже знакомые нам толл-подобные рецепторы, например TLR9. Но есть у клеток и другие механизмы распознавания этой молекулы. Один из них связан с активацией белка cGAS-STING (аббревиатура STING расшифровывается как Stimulator of interferon genes — стимулятор интерфероновых генов). Она приводит к тому, что клетки начинают интенсивно производить ключевые воспалительные молекулы — интерфероны (подробнее о них дальше). Тут-то уже иммунный ответ разворачивается по полной...

Перечисленные группы рецепторов отнюдь не исчерпывают всех возможностей клеток врожденного иммунитета реагировать на появление патогенов. О других путях активации

врожденного иммунитета, связанных с так называемыми Fc-рецепторами, мы поговорим дальше — в главе, посвященной взаимодействию клеток врожденного и адаптивного иммунитета.

Познакомившись с тем, как клетки врожденного иммунитета отвечают на вызов «распознать», мы переходим к вопросу об их боевом арсенале. У дежурного полицейского есть пистолет и наручники, в распоряжении сил специального назначения имеются автоматы и вертолеты. А что с иммунными клетками?

Глава 7 СМЕРТЕЛЬНОЕ ОРУЖИЕ

Добрым словом и пистолетом можно добиться гораздо большего, чем одним только добрым словом.

Приписывается Аль Капоне

Клетки врожденного иммунитета используют для уничтожения противника далеко не только фагоцитоз. В распоряжении этих бравых ребят имеется много действенных способов уничтожения бактерий и зараженных вирусами клеток.

Начнем с уже знакомого нам апоптоза. В предыдущей главе было сказано, что он является примером естественной запрограммированной гибели клетки и регулируется внутренними сигналами о ее старении. Однако в определенных случаях апоптоз запускается не только внутренними, но и внешними сигналами. Такую клеточную смерть уже трудно назвать добровольной. Скорее, она похожа на ситуацию, когда честные полицейские предлагают товарищу, запятнавшему себя предательством, «очистить ряды» самым радикальным способом — пустив себе пулю в лоб. В Уголовном кодексе это называется доведением до самоубийства, в клеточном мире — рецептор-зависимым сигнальным путем апоптоза.

Иммунные клетки способны активировать этот сигнальный путь в клетках, которые они опознают как больные или неправильные. Для его запуска используются лиганды к так называемым рецепторам смерти, присутствующим на поверхности большинства клеток человеческого организма. Взаимодействие лиганда с рецептором смерти запускает внутри клетки каскад реакций, ведущих к ее самоуничтожению. Тонкости регуляции этого процесса пока еще не до конца понятны ученым.

В некоторых племенах, сохранивших первобытный образ жизни, люди верят в сверхъестественную силу шаманов. Если служитель культа прикоснется к руке человека и скажет «умри», так и произойдет. (Я, правда, не исключаю, что подобное «нейролингвистическое программирование» бывает приправлено толикой яда.) Иммунные клетки играют в нашем организме примерно такую же роль: они посылают команду «умри», и клетка умирает. Однако так они действуют лишь на собственные клетки организма (например, зараженные вирусом). У бактерий рецепторов смерти нет, поэтому против них иммунные клетки используют другое оружие — химическое.

В детстве, когда я прибежала с улицы с разбитой коленкой или расцарапанной рукой, мама щедро поливала рану раствором перекиси водорода (H₂O₂). Я любила эту процедуру — в отличие от зеленки перекись не обжигала рану, и мне нравилось наблюдать, как кровь вспенивается, когда на нее попадает лекарство. Перекись водорода — сильнейший окислитель, даже в концентрации 3–5% она с легкостью убивает большинство

микроорганизмов. Раны, своевременно обработанные перекисью, заживают быстро и без проблем. Но за сотни миллионов лет до того, как бактерицидные свойства перекиси и других неорганических веществ были открыты людьми, многоклеточные организмы уже всю использовали их для защиты от вторжения микроорганизмов.

Природа — величайший химик, а живая клетка — настоящая химическая лаборатория. В живых клетках синтезируются тысячи ферментов — белков, способных ускорять самые разные реакции. В контексте темы «химического оружия» нас будут интересовать два фермента, состоящие из нескольких разных белковых молекул, собранных в сложную трехмерную конструкцию. Первый комплекс, NO-синтаза, способен синтезировать оксид азота (NO); второй, NADPH-оксидаза, производит соединения, которые называются реактивными формами кислорода. К ним относится и упоминавшаяся выше перекись водорода. Однако еще более мощным окислителем является ион молекулы кислорода с несвязанным электроном (O_2^-) — так называемый супероксид, который NADPH-оксидаза способна синтезировать из обычного молекулярного кислорода (O_2), отбирая у него один электрон. Это соединение настолько бурно реагирует с любыми органическими веществами (включая устойчивые клеточные стенки бактерий), что процесс, сопровождающий высвобождение супероксида в иммунных клетках, ученые назвали кислородным взрывом.

Высвобождение оксида азота (NO) выглядит, возможно, менее впечатляюще, но это соединение также обладает мощным бактерицидным эффектом. Любопытно, что иммунные клетки разных организмов могут иметь разную активность этих ферментных систем. Например, макрофаги грызунов производят NO гораздо активнее, чем наши собственные фагоциты. Об этом важно помнить, чтобы не совершать ошибки, автоматически перенося на человека данные, полученные на лабораторных животных.

К сожалению, химический способ самозащиты не лишен недостатков. Реактивные формы кислорода и азота не различают свои и чужие молекулы, повреждая не только бактерии, но и собственные клетки организма. И хотя во многих случаях без подобного «оружия массового поражения» не обойтись, фагоциты стараются дополнять его более точным «макромолекулярным оружием», избирательно воздействующим именно на инородные организмы.

В роли такого высокоточного оружия выступают уже знакомые нам ферменты — те из них, которые способны разрушительно действовать на компоненты клеточных стенок бактерий и грибов, не повреждая при этом клетки самого организма. При активации иммунных клеток концентрированный раствор молекул высвобождается из гранул (внутриклеточных пузырьков) во внеклеточное пространство. В этом мощном молекулярном коктейле присутствуют такие ферменты, как щелочная фосфатаза, миелопероксидаза, β -галактозидаза, лизоцим, рибонуклеазы (разрушающие РНК) и дезоксирибонуклеазы (разрушающие ДНК), а также многие другие. Разным ферментам нужны различные условия для работы. Одни (например, миелопероксидаза) более активны в кислой среде, другие (щелочная фосфатаза) предпочитают нейтральную или слабощелочную, так что разные типы гранул различаются по показателю кислотности (pH) и по тому, как они окрашиваются красителями. Процесс растворения, переваривания, уничтожения органического вещества с помощью ферментов в биохимии называют лизисом, а гранулы, содержимое которых его запускает, — литическими гранулами.

В некоторых ситуациях иммунные клетки буквально идут на самопожертвование, «подрывая» себя, как порой поступают солдаты, со всех сторон окруженные противником. Этот способ борьбы с вирусами и бактериями был открыт у нейтрофилов совсем недавно, в 2004 году. Не исключено, что подобный механизм могут использовать и другие клетки врожденного иммунитета.

Активация нейтрофила при встрече с вирусами или бактериями в некоторых случаях приводит к тому, что мембрана клеточного ядра в нем растворяется, ДНК начинает распускаться, занимая все больший и больший объем. В норме сверхтонкая молекулярная нить ДНК упакована настолько компактно, что занимает очень мало места; в распущенном виде ее длина достигает двух метров. Примерно так котенок, размотав маленький клубок, может опутать нитью целую комнату. В конце концов нити ДНК буквально разрывают клетку и вываливаются наружу огромной беспорядочной сетью, в которой запутываются вирусные частицы и бактерии. Когда позже на место самоубийственной атаки прибывает подкрепление, ему остается лишь переварить сгусток из ДНК и патогенов.

Этот механизм получил название «нетоз», его роль заключается не столько в уничтожении патогенов, сколько в сдерживании их распространения по организму. Впрочем, поскольку одновременно с высвобождением нитей ДНК высвобождаются и упоминавшиеся выше литические гранулы, часть «пленных» микроорганизмов погибает еще до прибытия основных сил иммунной защиты. К сожалению, такой способ защиты также не лишен побочных эффектов: слипшийся комок из нитей ДНК и патогенов может вызывать образование тромбов. Этим механизмом, по крайней мере отчасти, можно объяснить тромбоз, который является распространенным осложнением при COVID-19.

Описанный выше «боевой арсенал» характерен прежде всего для типичных клеток врожденного иммунитета, имеющих миелоидное происхождение (М-клеток). Однако к системе врожденного иммунитета относятся также естественные киллеры — группа клеток лимфоидного происхождения. Эти клетки и «арсенал», которым они обладают, будут рассмотрены в целиком посвященной им главе.

Глава 8*

ПОЛ И ИММУНИТЕТ

Один из интереснейших вопросов эволюционной биологии — как появилось половое размножение? Ответ из школьного учебника, что оно повышает разнообразие, а разнообразие, в свою очередь, повышает приспособленность, может удовлетворить экзаменаторов, но не ученых.

Многие живые существа сотни миллионов лет живут практически в неизменных условиях — почему бы им не отдать предпочтение какому-то одному идеальному генотипу? Учебники акцентируют внимание на том, что естественный отбор, сопутствующий половому размножению, закрепляет в популяции полезные признаки. Это так, но в случае с комбинациями признаков — а, собственно, они и определяют выживание — эффект полового размножения совсем не однозначен. Именно по этой причине дети великих писателей, ученых или спортсменов очень редко добиваются таких же успехов, как их родители, а дети исключительных красавцев и красавиц зачастую лишь миловидны и не более того. Генотипы матери и отца, перемешавшись, разрушают идеальную комбинацию генов, обеспечивающую исключительный интеллектуальный или физический результат (разумеется, это очень упрощенное описание, но думаю, что идея понятна). Кроме того, у бесполого размножения есть перед половым несомненное преимущество: для него не нужен партнер. Это значит, что даже одна-единственная особь, выжившая в неблагоприятных условиях, может возродить вид — опция, которой, увы, лишены виды, выбравшие путь полового размножения. Словом, с половым размножением все не так однозначно, однако факт остается фактом: подавляющее большинство животных «выбрали» именно его. А стало быть, учебники не врут, говоря, что оно дает преимущество. Вопрос лишь том, какое именно.

Одна из наиболее обоснованных гипотез появления полового размножения связывает его с необходимостью иммунной защиты. Действительно, на макроуровне стабильная экосистема меняется очень медленно: поколение за поколением зайцы в лесу едят траву, а волки охотятся на зайцев. Однако на микроуровне, где существуют бактерии, простейшие и другие микроорганизмы, за это же время происходит множество изменений. Ведь скорость их размножения, а значит, и скорость эволюции во много раз выше, чем у млекопитающих. Это позволило предположить, что разнообразие генотипов повышает приспособленность организмов не к абстрактным условиям среды в целом, а именно к быстро меняющимся болезнетворным организмам. Живя в тесном контакте со своими хозяевами и быстро эволюционируя, паразиты постоянно повышают эффективность и могли бы уничтожить их буквально через несколько поколений, будь они все «на одно лицо». К счастью, половое размножение, внося элементы хаоса в эту систему, не позволяет паразитам окончательно взять верх.

Эта гипотеза о взаимной эволюции хозяев и паразитов получила название «гипотеза Черной королевы». Оно отсылает нас к эпизоду из знаменитой сказки Льюиса Кэрролла «Алиса в Зазеркалье»:

— У нас, — сказала Алиса, с трудом переводя дух, — когда долго бежишь со всех ног, непременно попадешь в другое место.

— Какая медлительная страна! — вскричала Королева. — Ну а здесь, знаешь ли, приходится бежать со всех ног, чтобы только остаться на том же месте [4]. (4. Перевод Н. Демуровой.)

Гипотезу Черной королевы можно было бы считать лишь изящным теоретическим предположением, однако в последние годы она получила весомое экспериментальное подтверждение. В 2011 году Кёртис Лайвли с коллегами из Индианского университета в Блумингтоне представили убедительное доказательство преимуществ полового размножения перед лицом инфекционной опасности. В качестве экспериментальной модели ученые использовали червя *Caenorhabditis elegans*. У этих нематод есть два пола — самцы и самки, приобретшие способность к сперматогенезу (гермафродиты). При половом размножении гермафродиты спариваются с самцами, при «бесполом» происходит их самооплодотворение. Друг с другом двуполые особи практически не скрещиваются. «Бесполое» размножение гермафродитных особей исключает перемешивание генов. В естественных (диких) популяциях доля особей, размножающихся половым путем, обычно невысока — 1–30%. Таким образом, в стабильных условиях эти черви предпочитают «бесполое» размножение, способствующее закреплению удачного генотипа.

Но что произойдет, если добавить в эту систему новую и довольно агрессивную бактерию — паразита *S. elegans*? Ученые смоделировали два типа эпидемий среди червей. В первом случае популяцию в течение ряда поколений заражали одним и тем же штаммом бактерии, во втором — отбирали все более и более вирулентных паразитов. (Методика изящна и проста: бактерий брали с трупов нематод, погибших в течение первых суток после заражения. Это были те паразиты, против которых не сработали имеющиеся системы защиты червей.)

Исследователи хотели получить ответ на вопрос: как изменится соотношение между половым и бесполом размножением по мере развития эпидемии? Оказалось, что

контрольная (здоровая) популяция поддерживала примерно постоянный (низкий) уровень полового размножения. Группа, в которой вирулентность паразитов оставалась постоянной, в течение первых 10 поколений резко увеличила долю полового размножения (до 80%), но затем она вернулась на прежний 20%-ный уровень. В этой группе сначала (при использовании полового отбора) произошла оптимальная адаптация червей к новому паразиту, а затем полученная удачная комбинация генов стала воспроизводиться с помощью «бесполого» размножения.

Совсем другая картина наблюдалась в популяции, где вирулентность паразитов все время изменялась. Эта модель наиболее точно воспроизводит условия реальной эпидемии, где преимущество получают наиболее быстрые и агрессивные микроорганизмы. Здесь, как и в предыдущем случае, доля скрещивающихся особей за 10 поколений достигла отметки 80%, после чего не стала снижаться, а напротив, продолжила увеличиваться. Через 20 поколений она достигла 90% — черви практически полностью отказались от «бесполого» размножения и перешли на половое.

Эксперимент с усилением заразности паразита повторили на группе, в которой все особи были гермафродитами, и она полностью вымерла через 20 поколений. А вот в искусственно созданной популяции, состоящей только из скрещивающихся особей, смертность от паразитов через 30 поколений оказалась самой низкой.

У *C. elegans*, как и у других беспозвоночных, отсутствует адаптивный иммунитет, и можно предположить, что именно увеличение разнообразия в генах, вовлеченных во врожденный иммунный ответ, обеспечивает им лучшую защиту от бактерий в случае полового отбора.

Таким образом, гипотеза Черной королевы действительно неплохо объясняет по крайней мере часть преимуществ полового размножения в той бескомпромиссной гонке вооружений, которую ведут паразиты и их хозяева.

Глава 9

АДЬЮТАНТЫ ЕГО ПРЕВОСХОДИТЕЛЬСТВА — ИММУНИТЕТА

Адъютант очень нужен. Он вроде красивой охотничьей собаки. И поговорить можно между делом, и, если хороший экстерьер, другие охотники завидуют.

Художественный фильм «Семнадцать мгновений весны»

До появления радио и других средств беспроводной связи адъютанты выполняли важнейшую функцию — доставляли приказы командования в самую гущу сражения. Это была почетная и очень опасная миссия. Именно адъютантом Кутузова служил князь Андрей Болконский в романе «Война и мир». Разбросанные на несколько километров отряды, не представляющие себе общей картины битвы, не могли бы действовать скоординированно и эффективно, если бы не вестники из ставки. Доставить приказ атаковать или, напротив, отступить, передать обратно просьбу о подкреплении или предупреждение о новом коварном маневре противника — все это было задачей адъютантов. И хотя институт адъютантства остался в прошлом, организация взаимодействия между частями по-прежнему один из важнейших аспектов военного дела.

Впрочем, только ли военного? Бизнесмены и журналисты обмениваются новостями, повара — рецептами, президенты и премьеры издают законы, обязательные для всех граждан государства, молодожены договариваются о том, как разделить домашние обязанности, —

вся человеческая цивилизация строится на обмене информацией и налаживании взаимодействий.

Как уже неоднократно упоминалась выше, сообщество клеток в многоклеточном организме во многом похоже на человеческое и нуждается в налаживании эффективных взаимодействий. Для того чтобы обмениваться информацией, люди используют устную и письменную речь, но у клеток такой возможности, само собой, нет. Сигналы, которые они посылают друг другу, — это химические молекулы — лиганды.

Самые известные сигнальные молекулы — это гормоны. Половые гормоны отвечают за формирование нашего тела по мужскому или женскому типу, определяют способность к зачатию и вынашиванию потомства. Гормон поджелудочной железы инсулин регулирует уровень сахара в крови, с его дефицитом связано такое заболевание, как инсулинозависимый сахарный диабет. Лейкоциты подчиняются общим сигналам организма, но существует у них и собственная система иммунной «спецсвязи», которую осуществляют два основных класса сигнальных молекул — хемокины и цитокины. Функции этих молекул сложны и многообразны, но, говоря упрощенно, хемокины указывают клеткам, куда идти, в то время как цитокины выдают инструкции, что делать. Впрочем, есть среди иммунных посланий и молекулы, выполняющие обе эти функции.

Механизм действия хемокинов по сути своей аналогичен действию градиента концентрации вещества при ориентации у простейших одноклеточных животных. Что такое градиент концентрации? Чтобы вспомнить физико-химический смысл этого термина, можно провести простой эксперимент. Возьмите стакан прохладной воды и бросьте туда ложку сахара или соли, но не перемешивайте, а позвольте веществу раствориться самому. Используя трубочку для питья, попробуйте воду с поверхности сосуда. Ее вкус окажется слабосладким или слабосоленым. Теперь втяните через трубочку немного раствора со дна стакана — здесь вкус будет куда более насыщенным. Вот этот плавный переход насыщенности раствора от более к менее концентрированному и есть пример градиента концентрации, который естественным образом образуется, когда растворение вещества происходит без принудительного перемешивания. Одноклеточные организмы ориентируются в растворах по градиентам концентраций различных веществ, что очень важно для их выживания.

Представьте себе подвижное одноклеточное, например инфузорию-туфельку, в поисках пищи. Если она станет беспорядочно перемещаться в разные стороны, то, скорее всего, просто умрет от голода. Такого не происходит потому, что обычно инфузория целеустремленно плывет туда, где больше молекул питательных веществ. Это явление называется положительным хемотаксисом. Кстати, хемотаксис свойственен не только одноклеточным. Вспомните, как вы сворачивали к булочной, не в силах устоять перед искушающим ароматом свежей сдобы (положительный хемотаксис), или старались подальше обойти дурно пахнущую помойку (отрицательный хемотаксис).

Именно положительный хемотаксис по градиенту концентрации хемокинов используют для ориентирования клетки иммунитета — как врожденного, так и приобретенного. «Патрульный» фагоцит, первым обнаруживший нападение или повреждение, начинает активно синтезировать хемокины. Этот сигнал «наших бьют!» привлекает ближайшие иммунные клетки. Оказавшись в гуще событий, они также начинают производить хемокины. Химический сигнал усиливается и с током крови и лимфы разносится по организму, мобилизуя иммунную систему в целом.

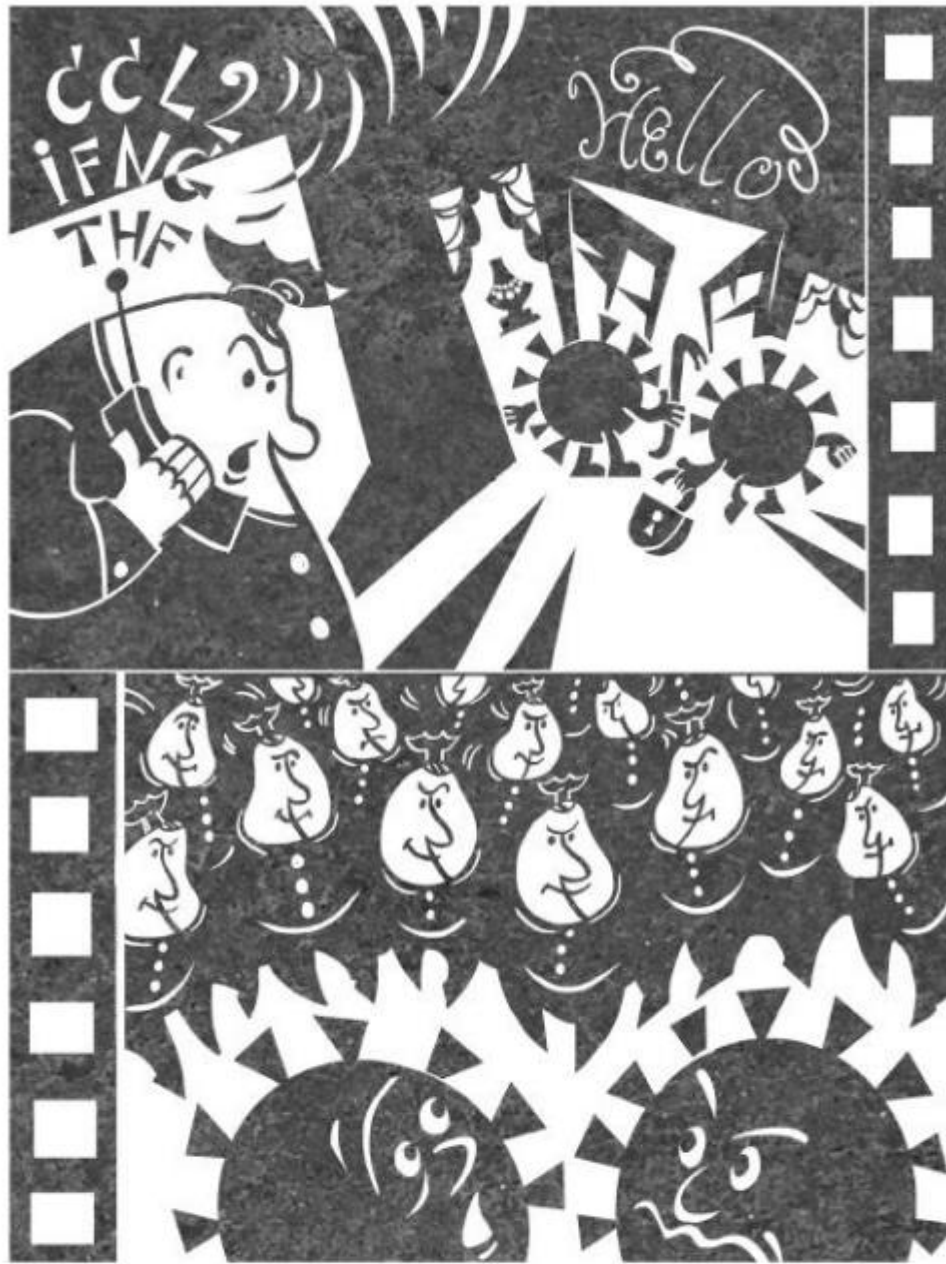


Рис. 7. Химические сигналы SOS от клеток врожденного иммунитета, первыми обнаруживших чужеродное вторжение, мобилизуют клетки иммунной системы во всем организме и направляют их к месту инфицирования

В отличие от централизованной системы управления при помощи гормонов, которые, как правило, синтезируются специальным органом (железой внутренней секреции), сигнальная система иммунных клеток не имеет единого управляющего центра и служит идеальным примером самоорганизации. Любая иммунная клетка, оказавшаяся «на месте происшествия», вправе подать сигнал без согласования с какой бы то ни было вышестоящей инстанцией. В этом смысле сопоставление иммунной системы с такими иерархичными структурами, как армия или полиция, неизбежно оказывается неточным. Мы не станем отказываться от этих аналогий, поскольку они облегчают понимание, но будем помнить об

их приблизительности. Вообще же сетевая структура иммунного ответа на деле больше похожа на самоорганизацию пользователей социальных сетей, чем на взаимодействие элементов неповоротливой государственной машины.

Приведу пример эффективности такой самоорганизации, который наблюдала собственными глазами. Один человек опубликовал в сети фото брошенной собаки, замерзающей на бензоколонке. Второй вызвался приютить беднягу, но посетовал, что сам не может за ней приехать. Третий вызвался оплатить такси. Четвертый сказал, что такси не нужно, он сам приедет. Через пару часов счастливое животное уже обустроивалось на новом месте. Заметим, что люди, столь эффективно вызволившие пса из беды, даже не были знакомы. Им не понадобился управляющий центр и начальник, указывающий, что кому делать. Имея общую цель — спасти животное, пользователи сами нашли оптимальный способ решить проблему. Похожим образом находят «общее решение» и иммунные клетки.

Хемокиновый сигнал подобен призыву объединиться, опубликованному в социальной сети. Путем перепостов информация о событии быстро распространяется, и в условленное время множество незнакомых друг с другом людей собираются в условленном месте. Пользователи социальных сетей по-разному реагируют на сигналы, которые получают: одних легко привлечь на концерт, другие равнодушны к музыке, но охотно выйдут на субботник в своем районе. Иммунные клетки также имеют неодинаковую чувствительность к разным хемокинам. Она определяется набором рецепторов, которые присутствуют на их поверхности. От того, какой хемокиновый сигнал пошлют первые «свидетели преступления», будет зависеть, какие именно клетки станут активно перемещаться к месту события — макрофаги или нейтрофилы, тучные клетки или естественные киллеры (полиция нравов или «убойный отдел»). Таким образом, хемокины не только регулируют перемещение иммунных клеток, но и частично определяют тип будущего иммунного ответа. Однако основными молекулами, регулирующими гибкость и разнообразие иммунных реакций, являются все-таки цитокины. Они настолько важны, что заслуживают отдельной главы, и даже не одной.

Глава 10 ЦИТОКИНЫ — МОЛЕКУЛЫ НА ВСЕ СЛУЧАИ ЖИЗНИ

Интерференция (физика) — взаимное увеличение или уменьшение результирующей амплитуды двух или нескольких когерентных волн при их наложении друг на друга.

Википедия

В 1957 году вирусологи англичанин Алик Айзекс и швейцарец Жан Линдеман, сотрудники Национального института медицинских исследований в Лондоне, столкнулись с непонятным явлением: часть мышей в группе, которую они заражали определенным вирусом, не заболевали. Мыши были из одной генетической линии, так что данный эффект невозможно объяснить различающимися комбинациями генов, которые определяют неодинаковую чувствительность к патогенам в диких популяциях животных.

Поиски причин устойчивости части мышей к данному вирусу показали, что на тот момент животные уже были носителями другой вирусной инфекции. Так выяснилось, что в организме мышей (и других млекопитающих, включая человека) присутствие одного вируса препятствует размножению другого. Явление антагонизма вирусов было названо интерференцией (от англ. interference — помеха, препятствие). Последующие наблюдения уточнили наши знания об этом эффекте. Так, оказалось, что, для того чтобы интерференция проявилась в полной мере, оба вируса должны попасть в организм практически

одновременно или, во всяком случае, с интервалом не более 24 часа.

Позже было установлено, что такой антагонизм вирусов связан с активностью особой группы белков, которые, недолго думая, называли интерферонами (IFN). Различают несколько вариантов интерферонов: альфа, бета и гамма. Помните систему распознавания ДНК cGAS-STING, о которой мы говорили в главе, посвященной распознаванию «своего» и «чужого»? Именно она и похожие на нее системы запускают синтез интерферонов в зоне воспаления, а интерфероны, в свою очередь, запускают противовирусный ответ. Кроме того, интерфероновый сигнал делает клетки более устойчивыми к проникновению вирусных частиц. Именно поэтому в случае введения двух и более вирусов с небольшим интервалом срабатывает правило «кто первый встал, того и тапки». Первый вирус, пробравшийся в организм, пока иммунитет еще «спит», успевает захватить сколько-то здоровых клеток. Однако при этом он запускает «интерфероновую сигнализацию» и тем самым лишает своих опоздавших товарищей шанса попасть в клетки, поскольку иммунная система теперь настороже.

Открытие интерферонов в 1957 году стало «первой ласточкой» нового направления иммунологии, изучающего взаимодействия иммунных клеток. В последующие десятилетия было обнаружено множество других белков, влияющих на активность иммунных клеток. Эти белки структурой и функциями немного отличаются от интерферонов, и в 2019 году для них было предложено новое объединяющее название — интерлейкины. Краткое имя интерлейкина записывается как IL плюс номер, например IL10 — интерлейкин 10.

Интерлейкины и интерфероны — две самые большие группы иммунных белков-посредников, цитокинов, хотя к ним относятся и некоторые белки из других классов, например TNF и TGFβ. Сегодня известно около сотни цитокинов, однако в рамках данной книги мы постараемся ограничиться упоминанием лишь десятка наиболее изученных молекул, играющих критическую роль в формировании тех или иных иммунных реакций.

До сих пор мы говорили лишь об одной роли цитокинов — их участии в активации иммунных клеток и иммунного ответа. Но в войне с микробами, как и в любой другой, важно не только быстро начать, но и вовремя остановиться. Иммунитет необходимо не только активировать, но и обуздывать. Впрочем, это же относится практически ко всем биологическим функциям, ведь наше тело стремится поддерживать гомеостаз — постоянство своей внутренней среды. Этот термин предложил американский физиолог Уолтер Кеннон в 1932 году в книге «Мудрость тела» (The Wisdom of the Body). Для того чтобы добиться этого постоянства, организм использует регуляторные системы, основанные на принципе отрицательной обратной связи.

Классический пример — регуляция уровня сахара в крови с помощью двух гормонов-антагонистов: инсулина и глюкагона. У здорового человека уровень сахара составляет 3,6–5,8 ммоль/л, и, пока он соответствует этим значениям, все в порядке. Углеводы присутствуют в крови не просто так. Глюкоза нам необходима и постоянно расходуется, уровень сахара снижается. К счастью, у организма есть резервы, чтобы его восполнить. Углеводы запасаются в печени. Когда уровень сахара снижается, поджелудочная железа начинает выделять гормон глюкагон. Он посылает клеткам печени сигнал перестать запасать глюкозу и начать понемногу выпускать ее назад в кровь, и уровень сахара возвращается в норму. Именно этот механизм позволяет нам «продержаться» в паузах между приемами пищи. Но вот мы пообедали, и уровень сахара в крови буквально за несколько минут резко поднялся, а это по многим причинам тоже нехорошо. Высокий уровень сахара служит сигналом для синтеза другого гормона — инсулина. Инсулин дает команду клеткам печени начать запасать глюкозу «на черный день». Клетки печени

выбирают излишки углеводов из крови — баланс восстанавливается.

Аналогичная система сдержек и противовесов существует и в цитокиновой регуляции иммунного ответа. Все цитокины можно условно разделить на две группы: воспалительные (например, интерлейкины 1, 2, 12, TNF, интерферон- γ) и противовоспалительные (такие как интерлейкин 10, TGFB). Первые активируют иммунный ответ, вторые его тормозят. (На этом самом месте коллеги-иммунологи имеют полное право выразить негодование и назвать подобное описание неоправданным упрощением. Спокойствие, только спокойствие! Позже мы добавим деталей в эту и впрямь несколько схематичную картину. Пока нам важнее уловить принцип.)

Представьте себе активность иммунной системы в виде костра, разожженного туристами в лесу. Чтобы заставить его гореть ярче, льют жидкость для розжига, чтобы пригасить, используют воду — и таким образом поддерживают интенсивность пламени на нужном уровне.

Примерно так же уравнивают друг друга воспалительные и противовоспалительные цитокины. Если баланс между ними нарушается в пользу противовоспалительных цитокинов, развивается иммунодефицит — иммунный ответ оказывается подавлен, и организм становится необыкновенно чувствителен к любой инфекции. Это довольно опасное состояние, но иногда в него вводят специально. Например, пациенты после пересадки органов должны еще несколько лет принимать специальные препараты, снижающие иммунный ответ, чтобы избежать отторжения чужеродной ткани. Если же баланс нарушается в противоположную сторону, может развиваться цитокиновый шторм. В первом приближении его можно рассматривать как «приступ помешательства» у иммунных клеток, когда они одновременно получают слишком много активирующих сигналов.

Представьте себе полицейского, которому во время захвата опасных преступников одно начальство приказывает: «Немедленно вперед!», другое: «Прячься и выжидай!», а третье: «Стреляй!» Человек, обладая свободой воли, еще может как-то выкрутиться, проигнорировав часть противоречивых указаний. Но химическая природа сигналов, которыми обмениваются клетки иммунной системы, исключает подобный вариант. В этом случае иммунные клетки буквально «идут вразнос», производя все больше и больше активных молекул. Цитокиновый шторм — когда ничем не сдерживаемые лейкоциты производят цитокины, побуждающие производить еще больше цитокинов, — это пример положительной обратной связи. Впрочем, слово «положительная» пусть не вводит вас в заблуждение, поскольку ничего хорошего эта связь организму в данном случае не сулит. Именно с разрушениями, которые несет цитокиновый шторм, связана большая часть осложнений и смертей при коронавирусной инфекции.

Цитокиновый шторм — смертельно опасное состояние, приводящее к быстрому отказу многих внутренних органов. Всякий раз, когда меня спрашивают, как усилить иммунный ответ, я рассказываю об этом явлении и пытаюсь донести до слушателя простую мысль: иммунный ответ не должен быть слабым, не должен быть сильным — он должен быть прежде всего адекватным. Взаимодействие элементов иммунной системы, реализуемое с помощью цитокинов, служит именно этой цели. Всякий раз, когда в книге будет возникать тема взаимодействия иммунных клеток, мы снова и снова будем вспоминать об этих молекулах.

«Общение» с помощью цитокинов и хемокинов появилось еще на уровне древнего, врожденного иммунитета, однако более молодая с эволюционной точки зрения система

адаптивного иммунитета также взяла ее на вооружение. И хотя у узких специалистов, какими являются В- и Т-лимфоциты, есть свои особенные цитокины и хемокины, в основном они используют те же сигнальные молекулы, что и фагоциты. Это обеспечивает согласованность действий самых разных типов клеток во время иммунного ответа.

Глава 11 ТИПИЧНЫЕ ФАГОЦИТЫ

Робин-Бобин

Кое-как

Подкрепился

Натошак:

Съел телянка утром рано,

Двух овечек и барана,

Съел корову целиком

И прилавок с мясником,

Сотню жаворонков в тесте

И коня с телегой вместе,

Пять церквей и колоколен —

Да еще и недоволен!

Английская песенка в переводе С. Я. Маршака

Фагоциты — клетки, способные к фагоцитозу (захвату и поглощению частиц), — основа врожденного иммунитета. Они те самые «старые и опытные копы», которые уже сотни миллионов лет защищают многоклеточные организмы от непрошенных вторжений. В этой книге мы говорим об иммунной системе человека, но важно понимать, что млекопитающие, и даже шире — позвоночные животные, отнюдь не первые, кому понадобилась защита. От инфекций страдают и беспозвоночные: моллюски, насекомые, ракообразные. Опытный пасечник может часами рассказывать о болезнях пчел, а ведь это лишь один вид насекомых из миллионов. Именно фагоциты, как показал И. И. Мечников, выступают первой линией иммунной защиты у многоклеточных организмов.

Две самые распространенные и наиболее хорошо изученные разновидности фагоцитов в человеческом организме — нейтрофилы и макрофаги. Именно на их примере мы рассмотрим типичные черты этой обширной группы клеток врожденного иммунитета.

Нейтрофилы играют важную роль в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций и относительно небольшую — в защите от вирусов. Для них характерна быстрая, буквально в течение минут, активация, тогда как у макрофагов этот процесс занимает несколько часов. Именно нейтрофилы первыми мигрируют из крови в очаг воспаления. Это клетки «быстрого реагирования», запускающие первичный иммунный ответ. Однако и

длится их активация тоже недолго. Если нейтрофилам не удастся с наскока справиться с заражением, то к процессу постепенно подключаются макрофаги, а за ними и другие иммунные клетки.

Нейтрофилы легко опознать в микроскоп по их сегментированному ядру, похожему на связку из нескольких (обычно трех) сарделек. Такие зрелые сегментоядерные нейтрофилы составляют около половины общего количества лейкоцитов крови. Еще 1–5% в норме приходится на юные, функционально незрелые палочкоядерные нейтрофилы.

Хотя нейтрофилы являются фагоцитами, их главное оружие против бактерий и грибов — литические гранулы, содержимое которых они высвобождают в окружающую среду при активации. Высокая скорость мобилизации нейтрофилов дополняется их способностью ускорять метаболические процессы, улавливать бактерии с помощью нетоза и устраивать «кислородный взрыв» в течение нескольких секунд после встречи с патогенами. Все это делает нейтрофилы идеально приспособленными для осуществления ранних этапов иммунной защиты. Гной в ране — это главным образом остатки погибших нейтрофилов.

Вторая важнейшая разновидность фагоцитов — это клетки-макрофаги, похожие на крупных, вечно голодных амёб. Именно их открыл и описал Мечников. Раньше считалось, что все макрофаги в организме имеют одинаковое происхождение, но в последние годы стало ясно, что это не так. В зависимости от происхождения различают две основные группы макрофагов.

Первая группа — это долгоживущие тканевые (резидентные) макрофаги, которые формируются еще в эмбриогенезе и всю свою жизнь проводят в определенном органе или ткани. К ним относят купферовские клетки печени, микроглию центральной нервной системы, альвеолярные макрофаги легких, перитонеальные макрофаги брюшной полости и другие.

Вторая группа — это макрофаги моноцитарного (костномозгового) происхождения. Время их жизни исчисляется всего лишь днями и неделями. В отличие от нейтрофила, который одинаково выглядит и в крови, и в месте воспаления, макрофаги сильно меняют внешний облик, когда покидают кровяное русло. Округлая клетка крови с крупным ядром бобовидной формы (моноцит), мигрируя в ткани, превращается в клетку-амёбу — собственно макрофага, раза в полтора больше. Количество макрофагов моноцитарного происхождения резко увеличивается при воспалении и нормализуется после его окончания. В периферической крови моноциты составляют 1–10% всех лейкоцитов.

Интересно, что макрофаги различаются не только происхождением, но и поведением. Те, что произошли от моноцитов, имеют высокую подвижность. В отличие от тканевых макрофагов они активно мигрируют в зону воспаления. В 2018 году была опубликована статья, авторы которой показали, что именно резидентные макрофаги кожи, а не фибробласты, как считалось раньше, удерживают чернила татуировок. Это дает некоторое представление о «постоянстве» тканевых макрофагов.

Превращение моноцита в макрофаг происходит под влиянием цитокинов. Основной цитокин, регулирующий этот процесс, — белок со сложным названием «колониестимулирующий фактор макрофагов» (macrophage colony-stimulating factor; M-CSF). Важнейшей функцией макрофагов, кроме собственно фагоцитоза, является синтез разнообразных цитокинов и хемокинов. Именно набор цитокинов, выделяемых макрофагами, во многом предопределяет активность других иммунных клеток в зоне воспаления. В некоторых публикациях эти клетки называют дирижерами иммунного ответа,

чтобы подчеркнуть их важную роль.

Говоря об иммунном ответе, мы, как правило, используем воинственные метафоры: борьба, уничтожение, подавление. Но мало уничтожить врага, будь то вирус, бактерия или другой паразит. Организм должен еще и исправить нанесенные ему повреждения. Регенерация поврежденных тканей и заживление ран тоже находятся под контролем клеток иммунной системы: она не только «воин», но еще и «целитель». То, какую именно роль возьмут на себя макрофаги, зависит от баланса цитокинов в окружающей среде. Если воздействовать на клетку активирующими цитокинами, такими как TNF и IFNG, то мы получим активный, атакующий тип макрофагов M1. Если же поместить ее в среду, богатую иммуносупрессивными (противовоспалительными) цитокинами, такими как IL10 и TGFβ, то клетка меняет свой тип на M2. Она перестает атаковать и переключается на производство факторов роста — молекул, ускоряющих рост и заживление тканей. Это явление, при котором одни и те же иммунные клетки могут в зависимости от контекста выступать в разных ролях, называется пластичностью. Сам процесс перепрограммирования клеток с одного типа активности на другой в иммунологии часто называют поляризацией. Исследование данного феномена началось с макрофагов, позже было показано, что он в той или иной степени присущ практически всем иммунным клеткам.

Кстати, клетки-фагоциты даже представлены в массовой культуре! В японском аниме-сериале «Клетки за работой!», снятом в 2018–2021 годах, один из главных героев — храбрый нейтрофил U-1146. Все персонажи этого фильма антропоморфны. Нейтрофилы похожи на стройных остролицых воинов, а макрофаги выглядят как очаровательные нежные барышни, которые любят пить чай, присматривают за порядком, убирая тела погибших, работают няньками у маленьких клеток крови, а также размахивают в бою топорами и дубинками. Несмотря на очевидную условность, этот мультфильм довольно точно (насколько это возможно в данном жанре) показывает процессы, происходящие в человеческом теле на клеточном уровне.

Кроме нейтрофилов и макрофагов к фагоцитам относятся эозинофилы, базофилы и тучные клетки, играющие важную роль в аллергических реакциях. Их свойства мы подробно рассмотрим в соответствующей главе. Особое место среди фагоцитов занимают дендритные клетки, они служат посредниками между системой врожденного иммунитета и Т-лимфоцитами. Чтобы в полной мере понять их функции, нам придется сперва познакомиться с тонкостями адаптивного иммунного ответа. Забежать вперед, чтобы вернуться назад, как и было обещано.

Покончив со старыми добрыми «специалистами широкого профиля», которыми в той или иной степени являются все клетки врожденного иммунитета, перейдем теперь к «молодым экспертам» лимфоцитам. Мы попытаемся понять, какие механизмы обеспечивают высокую точность адаптивного иммунного ответа и какие эволюционные преимущества он дает позвоночным, в том числе и нам с вами. В следующих главах будет меньше экшена и задорных метафор и больше зубодробительный биологии. Но зато, разобравшись с ней, вы с легкостью поймете все остальное. Принципы функционирования клеток приобретенного иммунитета — самое сложное, что есть в этой книге (а возможно, и во всей иммунологической науке), дальше будет проще и увлекательней, обещаю!

Глава 12

ОТКРЫТИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА — ТОКСИНЫ И АНТИТОКСИНЫ

— У него настоящий дифтерит? — спросила шепотом Ольга Ивановна.

— Тех, кто на рожон лезет, по-настоящему под суд отдавать надо, — пробормотал Коростелев, не отвечая на вопрос Ольги Ивановны. — Знаете, отчего он заразился? Во вторник у мальчика высасывал через трубочку дифтеритные палочки. А к чему? Глупо... Так, сдуру...

А. П. Чехов. Попрыгунья

Иммунитет, как мы уже знаем, бывает врожденный и приобретенный. В приобретенном иммунитете, в свою очередь, выделяют гуморальный и клеточный, реализуемые В- и Т-лимфоцитами соответственно. Гуморальный иммунитет был описан первым, так что с него мы и начнем.

Человеческая память несправедлива и даже не пытается выглядеть таковой. О каком бы историческом событии ни шла речь, для учебников выбирается пара-тройка самых ярких имен, остальные же тонут в безвестности. В относительной безвестности, разумеется, ведь специалисты о них знают. Но сколько их, тех специалистов...

В «школьную» историю иммунологии вошли имена Пастера, Мечникова и Эрлиха. Но если Пастер действительно первым разработал вакцину против бешенства, а Мечников первым обнаружил роль фагоцитоза в защите многоклеточных организмов, то теория гуморального иммунитета, разработанная Эрлихом, во многом базировалась на открытиях его предшественников. Вот о них и следует рассказать в первую очередь.

Как мы уже говорили и еще не раз повторим, иммунология начинала свое развитие не как область фундаментальной науки. Скорее, это был набор новаторских медицинских методик, молекулярные механизмы которых выяснили много позднее. Изучение гуморального иммунитета началось с исследования дифтерии. Это был бич пострашнее бешенства и даже туберкулеза. Бешенство не вызывало эпидемий, туберкулез, как стало ясно уже в XIX веке, хотя встречался и в высшем обществе, но был все же болезнью бедности, недоедания, плохих условий жизни. Дифтерия не щадила ни богатых, ни бедных, не обходила стороной ни хижины, ни дворцы. От этой болезни, например, умерли дочь королевы Виктории Алиса и внучка Мария.

В Испании дифтерию называли garrotillo — «удавка». Смерть от дифтерии не была легкой — больной умирал от мучительного удушья. Болели главным образом дети и... врачи, пытавшиеся их спасти. В конце XIX века канадский врач Уильям Ослер писал, что он не знает заболевания, убившего больше медиков, чем дифтерия. В позапрошлом веке из 100 заболевших дифтерией детей гарантированно умирало не менее 50. Единственным способом лечения была трахеотомия — разрез трахеи через горло, позволявший задыхающемуся больному начать дышать. Так удавалось спасти хотя бы некоторых.

Бактерию, вызывающую дифтерию, описал немецкий микробиолог Фридрих Лёффлер. Именно он первым выделил ее в чистом виде и культивировал для дальнейших исследований. Это была непростая задача, ведь слизистая горла человека — настоящий рассадник самых разных бактерий, и нужно было определить, какая из них «та самая». Именно Лёффлер на примере дифтерийной бациллы показал верность четырех постулатов Коха о том, как установить, что определенный микроорганизм является возбудителем инфекционного заболевания:

микроорганизм постоянно встречается в организме больных людей (или животных) и отсутствует у здоровых;

микроорганизм должен быть изолирован от больного человека (или животного), и его

штамм должен быть выращен в чистой культуре;

при заражении чистой культурой микроорганизма здоровый человек (или животное) заболевает;

микроорганизм должен быть повторно изолирован от экспериментально зараженного человека (или животного).

Экспериментальным животным для проверки постулатов Коха послужили морские свинки. К счастью для человечества, они оказались чувствительны к этой болезни. Имея чистую культуру бактерий и подходящее модельное животное, ученые начали искать лекарство от дифтерии.

Одним из первых исследователей дифтерии стал доктор Эмиль Ру — ученик и соратник Пастера, участвовавший и в разработке знаменитой вакцины против бешенства. Ру удалось доказать, что тяжелые симптомы болезни, включая удушье, вызывали не сами бактерии, а какое-то выделяемое ими вещество — дифтерийный токсин. Ученый продемонстрировал, что впрыскивание его животным ведет к появлению тяжелых признаков заболевания даже в отсутствие бактерий. (Позднее стало ясно, что использование токсинов — типичная тактика многих безвредных микроорганизмов. Холерный вибрион, например, также опасен для человека не сам по себе а именно из-за выделяемого им токсина, нарушающего функционирование клеток кишечника.)

Следующий шаг в изучении болезни сделали ученые из Германии. В 1890 году Адольф Эмиль фон Беринг вместе с японским коллегой Сибасабуро Китасато, работавшие в созданном Робертом Кохом Институте гигиены, показали, что, если сыворотку крови выздоровевших после дифтерии морских свинок ввести заболевшим животным, те тоже выздоравливают. Из этого был сделан вывод, что в крови переболевших животных появляется какой-то антитоксин, который нейтрализует токсин дифтерийной палочки.

Рождественской ночью 1890 года первые больные дифтерией дети получили лечебную сыворотку. Многие из них были спасены в результате этого смелого медицинского эксперимента. Его успех был оглушительным, и сразу же вслед за Берингом Эмиль Ру вместе с Огюстом Шаллу начал сывороточную терапию 300 больных детей в детской больнице в Париже.

В этот момент к исследованиям дифтерийного антитоксина присоединился наш герой — Пауль Эрлих. Именно практичный Эрлих сумел в 1897 году наладить масштабное производство сыворотки, создать стандарты определения ее концентраций, рассчитать правильные дозировки антитоксина и повысить эффективность вакцины. От морских свинок как от производителей антитоксина к тому времени уже практически отказались. Для производства лекарственного средства в промышленных масштабах требовались животные покрупнее, ими стали лошади.

Трудно оценить, кто из упомянутых выше ученых (а были и другие) внес большой вклад в спасение человечества от смертельной болезни. В памяти людской их имена, к сожалению, запечатлелись крайне неравномерно. Пауль Эрлих не только получил Нобелевскую премию, но и попал во все школьные учебники. Адольф Эмиль фон Беринг менее известен, однако вошел в историю науки как первый лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине. А вот имя Эмиля Ру так и осталось малоизвестным широкой публике за пределами Франции. Этого великого ученого можно назвать одним из самых больших нобелевских «неудачников»: с 1901 по 1932 год его номинировали на премию более 100 раз, но безрезультатно. А ведь участие в создании вакцины против бешенства и открытие дифтерийного токсина — это лишь малая часть его научных заслуг. Ру также принимал

участие в разработке вакцины от сибирской язвы, писал научные работы по холере птиц, сифилису, пневмонии, столбняку, туберкулезу. Кроме того, именно под его многолетним руководством Пастеровский институт стал мировым микробиологическим центром, каковым остается и по сей день. Но, как было сказано в начале этой главы, историческая память несправедлива.

Впрочем, фон Беринг отдал должное своим предшественникам. В своей нобелевской речи он сказал, что сывороточная терапия (или, как ее еще называли, серотерапия) была основана на теории, предложенной «Лёффлером в Германии и Ру во Франции, согласно которой бактерии Лёффлера не сами по себе вызывают дифтерию, а вырабатывают токсины, которые способствуют развитию болезни. Без этой предварительной работы Лёффлера и Ру не было бы сывороточной терапии дифтерии». Интересно, что на нобелевском банкете краткая речь в честь Беринга и ответная речь самого Беринга звучали на немецком, который до Второй мировой войны был таким же общепризнанным языком науки, каким сейчас является английский.

Глава 13 **А ЧТО ЖЕ ЭРЛИХ? ТЕОРИЯ БОКОВЫХ ЦЕПЕЙ**

Трудность заключается не столько в разработке новых идей, сколько в том, чтобы отойти от старых.

Джон Мейнард Кейнс (1883–1946), британский экономист

Воздав должное предшественникам Эрлиха, вернемся, однако же, к его собственным заслугам. Ведь, несмотря на свой вклад в разработку лечения против дифтерии, Нобелевскую премию он получил за более фундаментальные открытия, а именно за формулировку первой теории адаптивного иммунитета — теории боковых цепей.

Изучение механизмов защиты организма от дифтерии (и других заболеваний) привело ученых к мысли о том, что после встречи с инфекцией в крови начинают появляться какие-то особые вещества, способные нейтрализовать не только сами инфицирующие агенты, но и продукты их жизнедеятельности (как в случае с дифтерийным токсином). В 1896 году Макс Грубер и Герберт Дархем показали, что если сыворотку крови животного, имеющего иммунитет против определенной инфекции (переболевшего или привитого), смешать с бактериями, вызывающими эту инфекцию, то бактерии начнут склеиваться и выпадать в осадок (агглютинироваться). Ничего подобного не наблюдалось при смешивании бактерий с сывороткой крови животных, никогда прежде не встречавшихся с данной инфекцией. Сыворотка крови — это практически бесцветная жидкость, которая остается, если удалить из крови все клетки и белки, отвечающие за ее свертывание. Стало быть, иммунитет, который она обеспечивает, основан на действии не клеток, а каких-то растворенных в крови веществ. На основе этих открытий Эрлих сформулировал теорию гуморального, или жидкостного, иммунитета (в отличие от клеточной теории Мечникова).

Вещества, нейтрализующие действие бактериальных тел, как тогда именовали бактерии, стали называть антителами (англ. antibodies). А для самих чужеродных веществ, вызывающих реакцию образования антител, вместо прежнего «токсин» в иммунологии стали использовать более общий термин «антиген» («производящий антитела»). Однако какова природа гуморального иммунитета и как можно объяснить его высокую специфичность (антитоксин к дифтерийному токсину был бесполезен против токсина холерного), было совершенно непонятно. Именно на этот вопрос пыталась ответить теория Эрлиха.

В своем труде «Потребность организма в кислороде» (The Oxygen Need of Organisms) Эрлих писал: «Живая протоплазма должна соответствовать гигантской молекуле, взаимодействующей с обычными химическими молекулами так, как Солнце с мельчайшими метеоритами. Мы можем предположить, что в живой протоплазме ядро со специальной структурой отвечает за специфические, свойственные клетке функции и к этому ядру присоединены наподобие боковых цепей атомы и их комплексы...»



Рис. 8. Теория боковых цепей Эрлиха — первая теория гуморального иммунитета

Если перевести его теорию с поэтического языка конца XIX века на язык современных научных терминов, то Эрлих предположил буквально следующее. Антитела — это особый вид молекул, расположенных в виде боковых цепей на поверхности клеток. (Так Эрлих заодно, походя, предсказал существование огромной группы белков — рецепторов, имеющих важнейшее значение для понимания механизмов взаимодействия живых клеток друг с другом и окружающей средой.) Боковые цепи (рецепторы) благодаря особой структуре, комплементарной молекуле антигена, способны необратимо взаимодействовать с ней по принципу «ключ–замок» (эту сильно опережающую время идею Лайнус Полинг смог подтвердить лишь в 1940-е годы). Такое взаимодействие является специфичным: один антиген — одно антитело. На поверхности клеток исходно существует некий набор (репертуар) таких «боковых цепей». Антиген же способен отбирать специфичные ему рецепторы, которые открепляются от поверхности клетки, циркулируют в крови в поиске «своего» антигена и в конечном счете инактивируют его.

Можно только удивляться, с какой точностью Эрлих смог предсказать механизмы одной из ветвей адаптивного иммунитета, практически не имея конкретных фактов. Конечно, со временем эта теория была уточнена благодаря более поздним открытиям. Однако, как вы сможете убедиться дальше, в основе современной теории гуморального

иммунитета по-прежнему лежат несколько ключевых принципов, описанных, а точнее, предсказанных Эрлихом еще в конце XIX века. Описать их в полном смысле этого слова в то время не смог бы никто, ведь техник, позволяющих работать с отдельными клетками и отдельными белками, еще просто не существовало.

Теория Эрлиха неплохо объясняла эффект антитоксинов. Связывание антител с молекулами токсинов наверняка нарушало их способность влиять на живые клетки. Однако оставался непонятным механизм, обеспечивающий прямой антибактериальный эффект антител, который к тому времени был неоднократно продемонстрирован экспериментально. Мало ли что может налипнуть на микроорганизм. Защищенные плотными клеточными стенками бактерии легко переносили воздействие высоких температур и агрессивных химических веществ, и было совершенно непонятно, каким образом им могли повредить антитела, у которых не обнаруживалось никакой заметной биохимической активности, помимо способности намертво связываться с патогеном.

В 1904 году, вскоре после публикации статей Мечникова и Эрлиха, британский иммунолог Алмрот Райт предложил гипотезу, объясняющую антибактериальный эффект антител. Его идея объединяла обе конкурирующие теории иммунитета. Райт предположил, что роль растворимых антител состоит в том, чтобы, связываясь с бактериями, «помечать» их для дальнейшего уничтожения фагоцитами. Этот процесс, Райт назвал опсонизацией. Однако предложенные им индексы для измерения этого эффекта оказались слишком сложны для использования. Кроме того, далеко не все результаты его экспериментов удалось воспроизвести коллегам в других лабораториях, так что особой популярности теория опсонизации в начале XX века не снискала. Во всяком случае, ни Мечников, ни Эрлих не стали использовать ее, чтобы примирить свои взгляды на природу иммунитета, и предпочли остаться каждый при своей теории.

Однако время показало, что именно Райт был прав и эффект гуморального иммунитета обусловлен (по крайней мере частично) активностью уже знакомых нам фагоцитов. Сегодня мы знаем, что на поверхности большинства фагоцитов присутствуют специальные рецепторы Fc, способные распознавать антитела, налипшие на чужеродные микроорганизмы (бактерии, простейшие, одноклеточные грибы), и запускать реакцию фагоцитоза.



Рис. 9. Связь между гуморальным иммунитетом и фагоцитозом. Благодаря специальным рецепторам (FcR) фагоциты распознают облепленные антителами вирусы и бактерии и поглощают их

Таким образом, эти молекулы и впрямь служат «черной меткой» для чужеродных клеток, как и предполагал Райт.

Зачем необходима эта дополнительная система распознавания? Разве уже знакомых нам рецепторов врожденного иммунитета недостаточно, чтобы «натравить» фагоциты на чужеродные клетки? Вот именно — недостаточно. Сама природа приблизительного распознавания паттернов патогенности делает иммунную систему несколько подслеповой. Предоставленные сами себе фагоциты могут не заметить патоген, пока его количество не превысит определенного критического уровня, или, напротив, атакуя зараженную клетку, увлечься и «за компанию» разрушить здоровую ткань.

Взаимодействие гуморального и врожденного иммунитета позволяет решить проблему недостаточной точности последнего. Зоркие высокоспецифичные системы распознавания, имеющиеся у производящих антитела В-клеток, становятся как бы глазами подслеповатых фагоцитов, позволяют им действовать точнее и эффективней. Этот пример наглядно демонстрирует взаимозависимость и взаимосвязь двух ветвей иммунитета. В дальнейшем мы еще не раз увидим, как красиво и согласованно разные клетки и молекулы действуют в рамках той или иной иммунной реакции, дополняя и усиливая друг друга.

Глава 14

ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ В НАШИ ДНИ. В-КЛЕТКИ

Когда молодой ученый по имени Жак-Франсуа-Альбер-Пьер Миллер в 1968 году предположил на иммунологической конференции, что существует два различных типа

лимфоцитов — В-лимфоциты из костного мозга, вырабатывающие антитела, и Т-лимфоциты из тимуса, которые работают как-то по-другому, — ему при всех напомнили, что В и Т — это первая и последняя буквы слова bullshit («фигня»).

Чарльз Гребер. Открытие

Опустим десятилетия исследований гуморального иммунитета, последовавшие за открытиями Эрлиха, — их подробное описание заняло бы целые тома. Лучше перейдем к тому, что знает о нем современная иммунологическая наука.

Основными клетками гуморального иммунитета являются лимфоциты, названные В-клетками («бэ»-клетками). Почему «В»? Дело в том, что у птиц клетки этого типа развиваются в специальном органе — сумке Фабриция (лат. Bursa fabricii), и именно от ее латинского названия они получили свою заглавную букву. (Аналогичным образом Т-лимфоциты получили заглавную букву от слова «тимус» — названия органа, играющего важную роль в созревании этого типа клеток.)

На поверхности В-клеток присутствуют специальные В-клеточные рецепторы (BCR), способные распознавать самые разные чужеродные молекулы — антигены. У зрелой В-клетки количество комплексов BCR может достигать 150 000!

После связывания антигена с BCR происходит активация В-клетки, и она начинает усиленно синтезировать белок BCR. Но это уже не рецептор, связанный с клеточной мембраной, а свободная (растворимая) форма. Эти растворимые белки-антитела с током крови разносятся по организму, связывая антигены, нейтрализуя их и делая видимыми для клеток врожденного иммунитета. Согласитесь, это описание, основанное на данных тысяч прямых и косвенных экспериментов, поразительно совпадает с предсказаниями теории боковых цепей!

Единственное, чего не смог предугадать Эрлих, это как именно различные боковые цепи — антигенраспознающие рецепторы (APR) — распределяются по поверхности иммунных клеток. Эрлих предполагал, что на поверхности любой клетки находится множество рецепторов к различным антигенам, но выделять во внешнюю среду она начинает лишь те антитела, с антигеном которых уже встречалась. На этом, собственно, и основан процесс иммунизации.

На самом деле все оказалось гораздо сложнее и интереснее. Молекулы APR на поверхности В-клеток действительно отличаются исключительным разнообразием — в человеческом организме их синтезируется десятки миллионов разновидностей. Но при этом каждая отдельная клетка синтезирует лишь одну из этих миллионов разновидностей. Таким образом, эффективность адаптивного иммунитета обеспечивается не миллионами разных рецепторов на поверхности одной клетки (как предполагал Эрлих), но миллионами разных клеток, каждая из которых синтезирует лишь один рецептор.

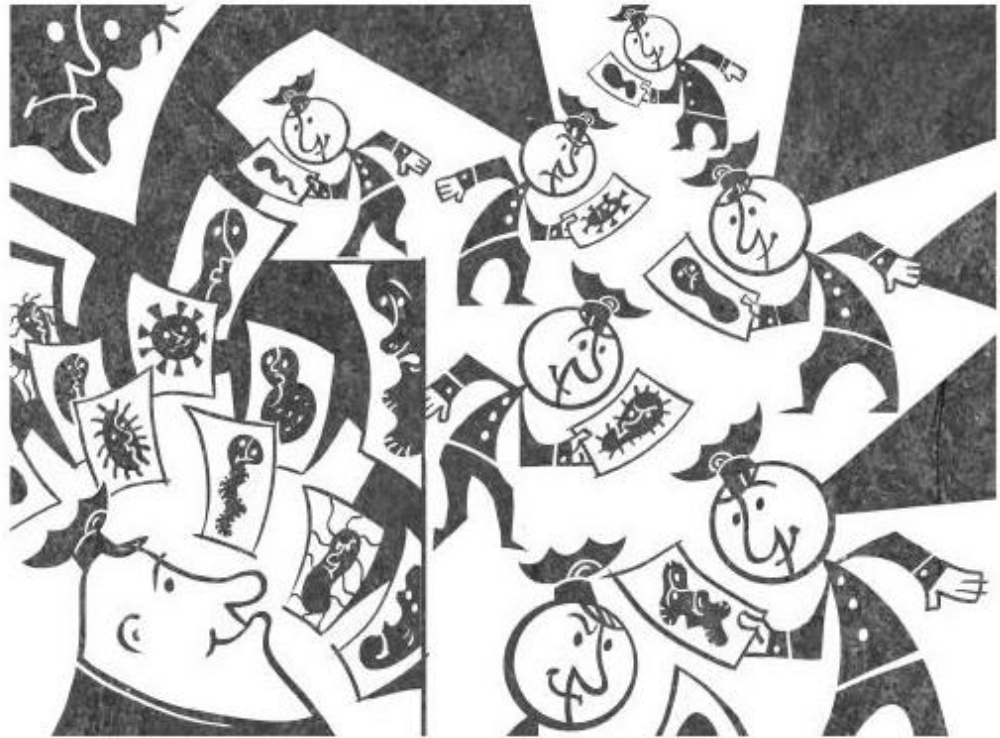


Рис. 10. Ключевая разница между врожденным и приобретенным (адаптивным) иммунитетом заключается в их системах распознавания патогенов. Клетки врожденного иммунитета способны реагировать на самые разные паттерны патогенности, в то время как клетки приобретенного иммунитета — «узкие специалисты», каждая из них распознает лишь один или несколько очень похожих антигенов

А сейчас вернемся к нашим полицейским, на примере которых мы уже приноровились анализировать самые запутанные аспекты иммунной системы. В человеческой полиции каждый патрульный может узнать в лицо множество преступников, находящихся в розыске в его районе. Это буквально та самая схема распознавания, которую первоначально предполагал для гуморального иммунитета Эрлих. Однако система врожденного иммунитета пошла по другому пути и предпочла собрать миллионы разных полицейских с тем, чтобы каждый распознавал одного-единственного злоумышленника. По человеческим меркам такая система выглядит странной, избыточной, неэффективной, однако, как мы увидим дальше, именно ставка на «узких специалистов» делает адаптивный иммунитет точным и эффективным.

Из такого контринтуитивного способа организации адаптивного иммунитета следует несколько его особенностей (справедливых как для В-, так и для Т-лимфоцитов). В отличие от клеток врожденного иммунитета, которые нуждаются лишь в мобилизации, клетки приобретенного иммунитета в процессе активации обязательно должны проходить стадию пролиферации (деления). В начале иммунного ответа из миллионов В-клеток, присутствующих в нашем теле, лишь несколько десятков или сотен несут рецепторы, подходящие к антигенам нового вируса или бактерии, вторгшихся в организм. Конечно же, такого мизерного количества не хватит, чтобы произвести достаточно антител и эффективно противостоять заражению. Поэтому первой реакцией В-лимфоцитов на активацию

антигеном становится не производство антител, а интенсивное деление, ведь подходящих В-лимфоцитов нужно больше, гораздо больше. Однако скорость деления любой клетки имеет предел. Она не может мгновенно произвести сотни тысяч клеток, поэтому приобретенный иммунитет всегда запаздывает по сравнению с врожденным.

Макрофагам, чтобы атаковать противника, необходимо всего лишь собраться в месте воспаления — это дело нескольких часов, максимум пары дней. Клетки же приобретенного иммунитета должны пройти через несколько десятков делений, прежде чем их станет достаточно для эффективного ответа. Да и сам синтез иммуноглобулинов — процесс небыстрый, так что полноценный гуморальный ответ на инфекцию развивается лишь через 10–14 дней.

Хотя процесс активации Т-клеток, как мы увидим дальше, несколько отличается от активации В-лимфоцитов, они также проходят через «бутылочное горлышко» ускоренного деления. Поэтому Т-клеточный ответ тоже запаздывает, хотя и не так сильно, как гуморальный. Пика своей активности Т-клеточный ответ достигает примерно через неделю после начала болезни. Видимо, именно это обстоятельство лежит в основе народной мудрости, утверждающей, что насморк, который лечат, проходит за неделю, а который не лечат — за семь дней.

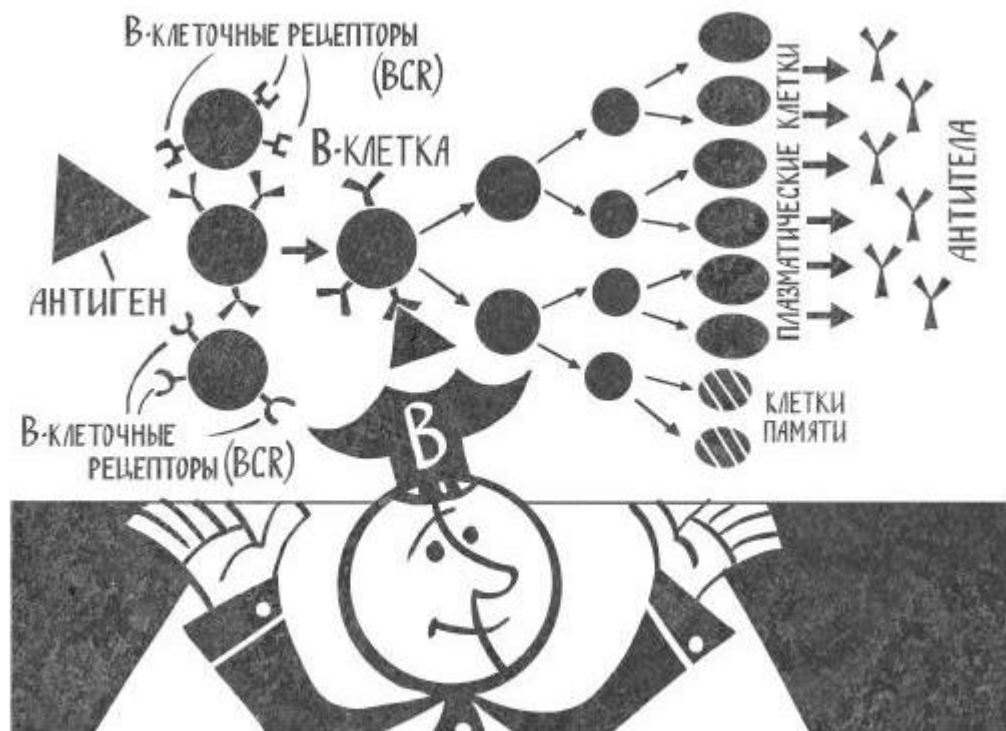


Рис. 11. Современные представления о механизмах гуморального иммунитета

Ученые не были бы учеными, если бы не разделили В-лимфоциты на несколько групп: В1, В2 и В-клетки маргинальной зоны. Мы не будем так углубляться и ограничимся рассмотрением лишь «обычных» лимфоцитов — В2. Иногда их еще называют фолликулярными В-лимфоцитами, потому что концентрируются они, как правило, в специальных структурах, которые называются лимфоидными фолликулами. Эти фолликулы могут входить в состав вторичных лимфоидных органов (лимфатических узлов, селезенки и других) либо существовать самостоятельно.

Для эффективного гуморального иммунитета В-клеткам (в отличие, скажем, от макрофагов или клеток-киллеров) не обязательно лично присутствовать в месте воспаления. Их задача не сражаться, а производить оружие (антитела). Поэтому В-клетки — это в основном работники «тыла», хотя могут они присутствовать и в зоне «сражения».

Пройдя через несколько циклов деления, основная часть активированных В-клеток трансформируется в крупные плазматические клетки, способные бесперебойно синтезировать огромное количество антител. При этом некоторая часть В-клеток запасается впрок в виде так называемых клеток памяти, которые отправляются на хранение в костный мозг, лимфатические узлы и селезенку.

После выздоровления уровень плазматических клеток и, соответственно, антител начинает снижаться. Однако благодаря клеткам памяти, которые продолжают сохраняться в организме еще много месяцев, а то и лет, вторичный иммунный ответ (при встрече с тем же возбудителем) развивается гораздо быстрее. Подробнее о механизмах этого явления мы поговорим в главе, посвященной вакцинам и вакцинации.

Глава 15 АНТИГЕНЫ. АНТИТЕЛА — ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

Теперь не тело красит человека, а антитело!

Шутка времен пандемии коронавируса

Теория гуморального иммунитета пока кажется вам относительно простой? Скоро вы убедитесь, что это впечатление обманчиво. Дьявол, как водится, в деталях. Настоящая глава будет одной из самых сложных в книге, и если вы не сможете понять ее с первого раза — просто пропустите и читайте дальше.

Во времена моего детства был популярен анекдот о том, как чукча, обучавшийся в университете марксизма-ленинизма, возвращается в родное стойбище и радостно сообщает родным и близким то главное, что понял во время учебы: «Карл Маркс и Фридрих Энгельс — это не муж и жена, а четыре совершенно разных человека!» Примерно так же обстоит дело с антителами. Выше мы говорили о том, что каждая отдельная В-клетка синтезирует один тип В-клеточного рецептора. И это правда! Однако, как оказалось, на основе одного-единственного гена BCR каждая В-клетка может производить не одну разновидность антител, а несколько. Попробуем разобраться, как такое возможно.

Для того чтобы это понять, нам придется повнимательнее присмотреться к молекулярному комплексу BCR. На рисунках к предыдущей главе вы могли заметить, что схематическое изображение BCR/антитела похоже на букву Y, — давайте посмотрим, из каких элементов она состоит.

С точки зрения структуры молекула В-клеточного рецептора состоит из четырех белковых цепей: двух легких, или L-цепей (англ. light), и двух тяжелых, или H-цепей (англ. heavy). Они располагаются симметрично и соединены дисульфидными связями, удерживающими их вместе.

С точки зрения функции BCR-рецептор состоит из двух (неравных) частей. Одна часть — та, что обеспечивает связывание антигена, — отличается крайним разнообразием (концы перекладин буквы Y, отмеченные на рисунке штриховкой). Природе этого разнообразия

будет посвящена отдельная глава. Другая часть (домен) отвечает за передачу сигнала, возникающего при связывании антигена, внутрь клетки (на рисунке это вся остальная, черная, часть рецептора/антитела). Соответственно, первая часть называется переменной областью (V), а вторая — константной областью (C). Но константная не значит неизменная! В этой области также бывают вариации, просто число их невелико.

Все антитела, производимые определенной клеткой, имеют одну и ту же переменную область. Это значит, что они способны распознавать определенный антиген или несколько антигенов, но при этом могут различаться константными частями и принадлежать соответственно к разным классам, или изотипам, антител. Более того, одна и та же иммунная клетка может менять свой класс по мере развития иммунного ответа.

У млекопитающих существует пять классов антител: IgA, IgG, IgD, IgE и IgM. Антитела каждого из них отличаются от других функциями и особенностями структуры. Иммуноглобулины классов IgG и IgA дополнительно разделяют на подклассы (субтипы). У человека выделяют четыре подкласса IgG: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 — и два подкласса IgA: IgA1 и IgA2.

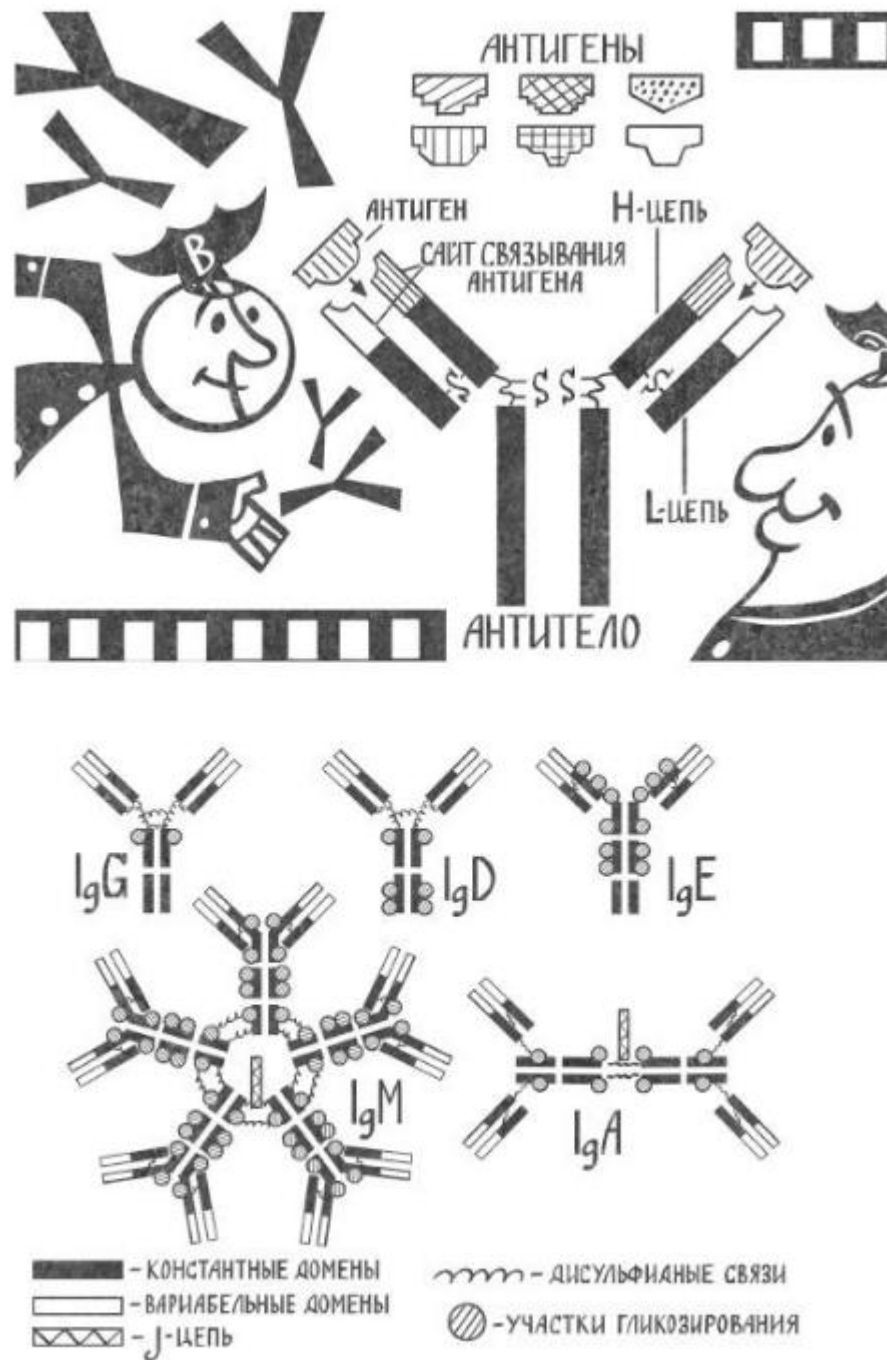


Рис. 12. Строение антитела и изотипы антител

Вам все еще кажется, что гуморальный иммунитет — это просто? Вот и мне не кажется, а ведь мы еще только начали. Можно было бы и не забираться в такие дебри молекулярной иммунологии, но анализ на иммуноглобулины в последние десятилетия стал почти таким же распространенным методом диагностики, как общий анализ крови. Чтобы понять, о чем говорят нам разные соотношения IgM и IgG в результате теста на антитела к коронавирусу или к другой инфекции, нам придется разобраться в этой запутанной классификации.

IgG всех субклассов, а также IgD и IgE представляют собой мономерные молекулы. Растворимые молекулы IgA и IgM формируют полимеры: димер в случае IgA и пентамер в случае IgM. Кроме этого, изотипы различаются своей способностью связывать антигены.

Раньше других в ходе иммунного ответа начинает секретироваться IgM, и большинство антител при первичном иммунном ответе принадлежит к IgM-классу. Эти антитела обладают относительно низким сродством к антигену и связываются с ним слабее, чем более зрелые IgG-антитела. Предполагают, что пентамерная структура позволяет молекулам IgM более эффективно захватывать антигены (пять «рук» удерживают антиген эффективнее, чем одна).

IgG-антитела, на долю которых приходится основная часть антител на поздних этапах первичного и при вторичном иммунном ответе, связывают антигены более крепко, чем IgM-антитела, и поэтому достаточно эффективны и в мономерной форме. Это улучшение качества связано с «подгонкой» вариабельной части антител к антигену в В-клетках; о ее механизмах мы поговорим дальше. Субтипы IgG различаются по эффекторным свойствам. Так, IgG1 и IgG3 весьма эффективны в привлечении фагоцитов и киллерных клеток (именно эти иммуноглобулины распознаются Fc-рецепторами). Защитная активность IgG2- и IgG4-антител выражена незначительно, они практически не взаимодействуют с Fc-рецепторами, их роль состоит преимущественно в прямой нейтрализации патогенов и их токсинов.

Таким образом, высокие показатели IgM в анализе на антитела указывают на недавнее заражение и первичный иммунный ответ, в то время как высокие показатели IgG свидетельствуют о перенесенной инфекции (или вакцинации).

Осталось сказать несколько слов о трех других изотипах.

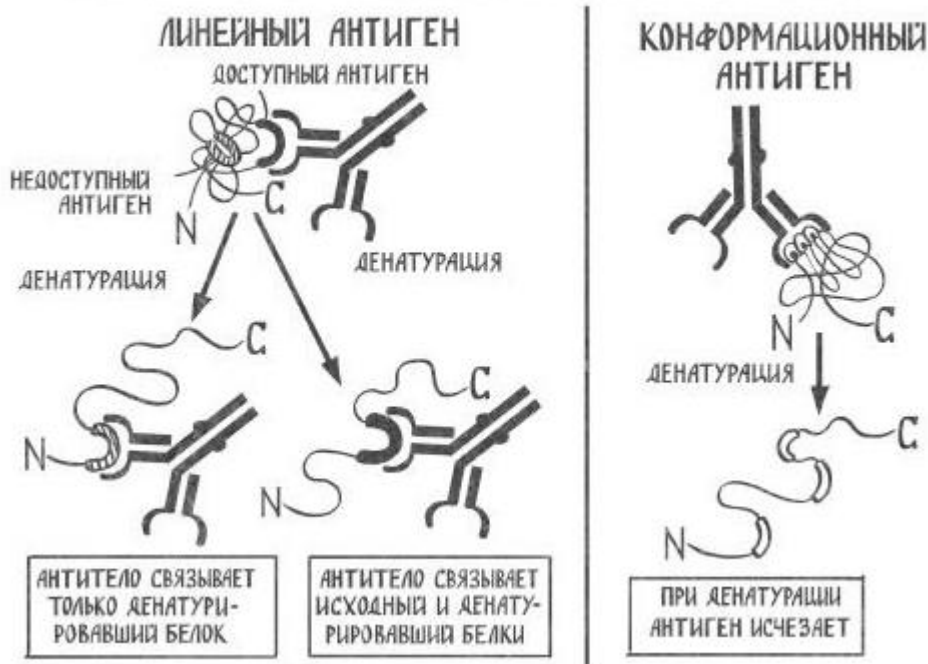
IgA — основной иммуноглобулин секретов слизистых оболочек. Слизистые выстилают внутренние поверхности органов, сообщающихся с внешней средой. Их секрет — слизь — дополнительно защищает органы дыхательной, мочевой, половой и пищеварительной систем, а также глазные веки и слуховые проходы. Присутствие в слизи IgA усиливает ее защитные свойства. Секреторный IgA связывается с поверхностью патогенов, блокируя их подвижность и мешая им проникнуть сквозь слизистую. О нем мы еще поговорим в главе, посвященной борьбе с вирусными инфекциями дыхательных путей.

IgE присутствует в сыворотке крови в небольшом количестве, но именно этот тип антител активно защищает от многоклеточных паразитов (например, паразитических червей). IgE также играет ключевую роль в формировании аллергической реакции и поэтому будет детально рассмотрен в соответствующей главе.

Роль IgD, который синтезируется в организме в очень низких концентрациях, пока точно не установлена. Известно, что он вырабатывается главным образом в начале иммунного ответа и участвует в регуляции воспалительной реакции. Избыточный синтез антител этого типа наблюдается при редком аутоиммунном заболевании, получившем название гипер-IgD-синдром.

Благодаря переключению классов разные дочерние клетки, происходящие от одной и той же В-клетки, могут производить антитела разных изотипов. В ходе этого переключения изменения происходят лишь в С-доменах. Поэтому потомки одной В-клетки производят антитела разных классов, но с одинаковой антигенной специфичностью. Важную роль в переключении классов играют уже знакомые нам цитокины.

АНТИГЕНЫ РАЗЛИЧАЮТСЯ ПО СТРУКТУРЕ



А теперь забудем на минуту об антителах и вспомним об антигенах, а точнее, о таком свойстве чужеродных молекул, как иммуногенность — способность вызывать иммунный ответ. Далеко не каждая чужеродная молекула может вызвать гуморальный иммунный ответ. «Настоящий» антиген, способный напрямую активировать В-клетку, должен обладать определенными свойствами.

Молекула антигена должна быть достаточно большой. Бактерии синтезируют множество низкомолекулярных соединений, которые в норме не встречаются в организме человека. Казалось бы, вот они, идеальные антигены. Но нет, большинство этих молекул (например, неканонические аминокислоты) слишком малы, чтобы прочно связаться с антителом. Экспериментально установлено, что минимальный размер белкового антигена — это последовательность из 7–8 аминокислот, молекулы меньших размеров иммунный ответ практически не вызывают. Напротив, чем длиннее молекула, тем больше ее участков (эпитопов) потенциально может распознать иммунная система.

Чем многочисленнее эпитопы, тем больше разных В-клеток может провзаимодействовать с антигеном и тем сильнее будет гуморальный ответ.

АНТИГЕНЫ РАЗЛИЧАЮТСЯ ПО ИММУНОГЕННОСТИ

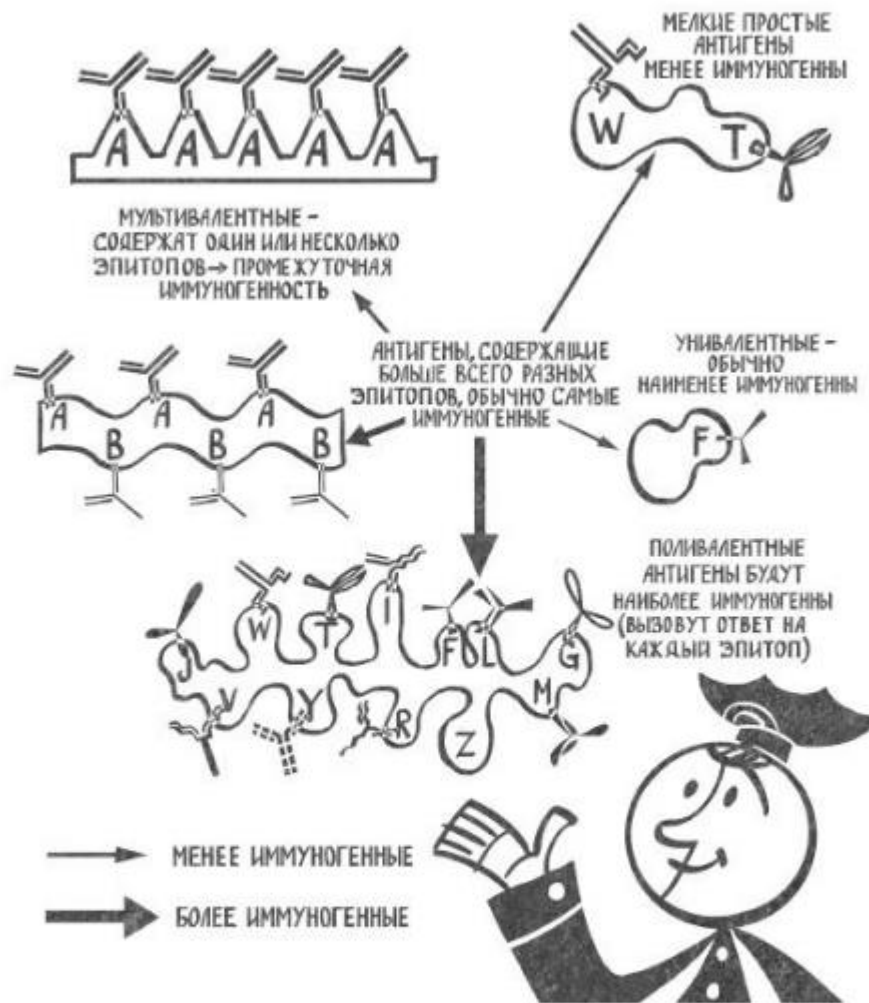


Рис. 13. Разновидности антигенов. Некоторые (конформационные) антигены доступны для связывания только в целом белке; при денатурации они исчезают. Линейные антигены остаются доступными и после денатурации белка. Каждое антитело специфично к одному определенному эпитопу (фрагменту чужеродной макромолекулы). Чем больше эпитопов на молекуле и чем выше их разнообразие, тем сильнее иммунный ответ на антиген

Антигену желательно иметь стабильную и достаточно жесткую трехмерную структуру. Гибкие и «разболтанные» молекулы, а среди белков такие встречаются, на эту роль не годятся. Аминокислоты, которые распознает В-клеточный рецептор (антитело), могут находиться рядом или в разных участках белка. Последовательно расположенные аминокислоты образуют линейный антиген. Если же аминокислоты в белковой последовательности расположены далеко друг от друга, но сближаются, когда белок сворачивается и принимает активную форму (третичная структура), то они формируют конформационный антиген.

Чувствительность к конформационным антигенам — отличительная черта именно

гуморального (В-клеточного) иммунитета. Т-клетки по причинам, о которых мы поговорим дальше, способны распознавать только линейные антигены. Таким образом, В-клетки могут реагировать на антигены, невидимые для Т-клеточного ответа.

У одной чужеродной молекулы может быть несколько эпитопов, потенциально распознаваемых иммунной системой, а на поверхности каждого вируса (не говоря уже о бактерии) таких молекул десятки и сотни. Поэтому к одному чужеродному агенту в организме могут вырабатываться десятки и даже сотни антител, распознающих разные эпитопы его белков. Однако не все они одинаково эффективно связываются со своими антигенами и препятствуют развитию инфекции. По этому признаку антитела можно разделить на нейтрализующие — блокирующие инфекционные агенты или их токсины (как в случае с дифтерией) и предотвращающие развитие заболевания — и связывающие, которые, хотя и садятся на чужеродный агент, не способны полностью подавить его активность. Об этом различии, о его значении для развития реальных инфекций, а также о разработке вакцин мы подробнее поговорим в главе, посвященной коронавирусной инфекции.

Глава 16*

ЕЩЕ КОЕ-ЧТО ОБ АНТИТЕЛАХ

Кроме врожденного и приобретенного клеточного иммунитета у многоклеточных организмов существует древняя защитная система комплемента (именно так, через «е», — не путайте с «комплиментом»). Некоторые ее элементы обнаружены уже у первых беспозвоночных, а значит, появились около 500 млн лет назад.

У человека система комплемента представляет собой комплекс защитных белков, постоянно присутствующих в крови. Белки комплемента связываются с белками или углеводами на поверхности микробных клеток, которые отличаются по химическому составу от собственных клеток организма. Это запускает каскад сложных биохимических реакций и приводит к образованию так называемого мембраноатакующего комплекса, который образует в мембране канал, через который в клетку начинает поступать вода. В результате под действием осмотического давления клетка сначала разбухает, а потом разрывается и погибает. К сожалению, за миллионы лет эволюции многие бактерии научились обходить эту систему, и сейчас древние пути активации комплемента уже не играют такой важной роли в защите нашего организма. Но, подобно тому как кистеперые рыбы напоминают нам о первых шагах позвоночных на суше, так и система комплемента является своего рода живым ископаемым, свидетельствующим о первых эволюционных шагах защитных сил нашего организма.

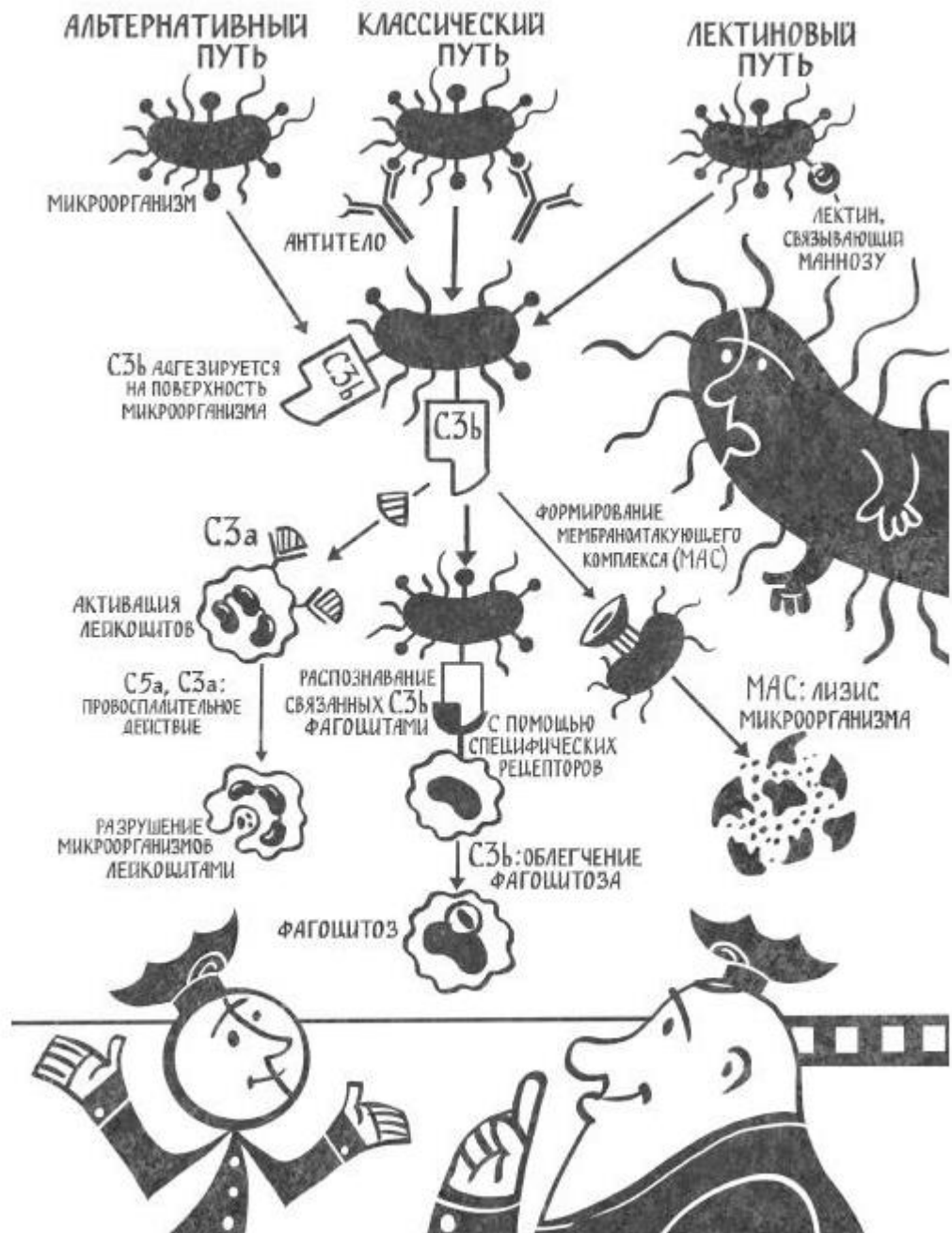


Рис. 14. Пути активации системы комплемента и ее связь с фагоцитозом

Впрочем, в организме все идет в дело, и позвоночные смогли встроить древнюю систему комплемента в «новомодную» систему гуморального иммунного ответа. Так, активация этого пути является одним из важных эффектов присоединения антител к поверхности микроорганизмов. Такая связка «система комплемента — антитела» работает гораздо эффективнее, чем древние способы активации комплемента, и служит одним из важных способов защиты от бактериальных инфекций у человека.

Долгие годы ученые были уверены, что антитела всех млекопитающих имеют одну и ту же структуру: две тяжелые цепи H и две легкие цепи L. Однако в 1993 году группа бельгийских ученых обнаружила в крови представителей семейства верблюдовых

(верблюдов, лам, викуний и альпак) антитела, строение которых заметно отличалось от классического. Они имеют уникальную структуру и состоят только из фрагмента одной укороченной тяжелой цепи, а легкие цепи у них вообще отсутствуют.

Такие антитела были названы HCAb (heavy chain antibody). Антигенраспознающий участок HCAb формируется лишь одним переменным доменом — VHH (variable domain of the heavy chain antibody). При этом VHH — полностью функциональная молекула, которая способна распознавать и связывать антиген ничуть не хуже, чем переменные домены обычных антител. При изоляции VHH-доменов (без константных цепей) они сохраняют способность связываться с антигенами так же, как и обычные антитела. Эти молекулы — самые крошечные из известных белков с аналогичными свойствами, их размер составляет всего 2×4 нм. По этой причине фрагмент HCAb называют наноантителом, нанотелом или мини-антителом.

Малые размеры дают этим антителам целый ряд преимуществ. Они легко проникают внутрь органов и тканей, куда классическим антителам из-за их крупных размеров путь закрыт. Кроме того, благодаря структурным особенностям наноантитела способны распознавать в антигенах участки, недоступные классическим антителам.

множественному образованию тромбов и нарушению нормального кровообращения.

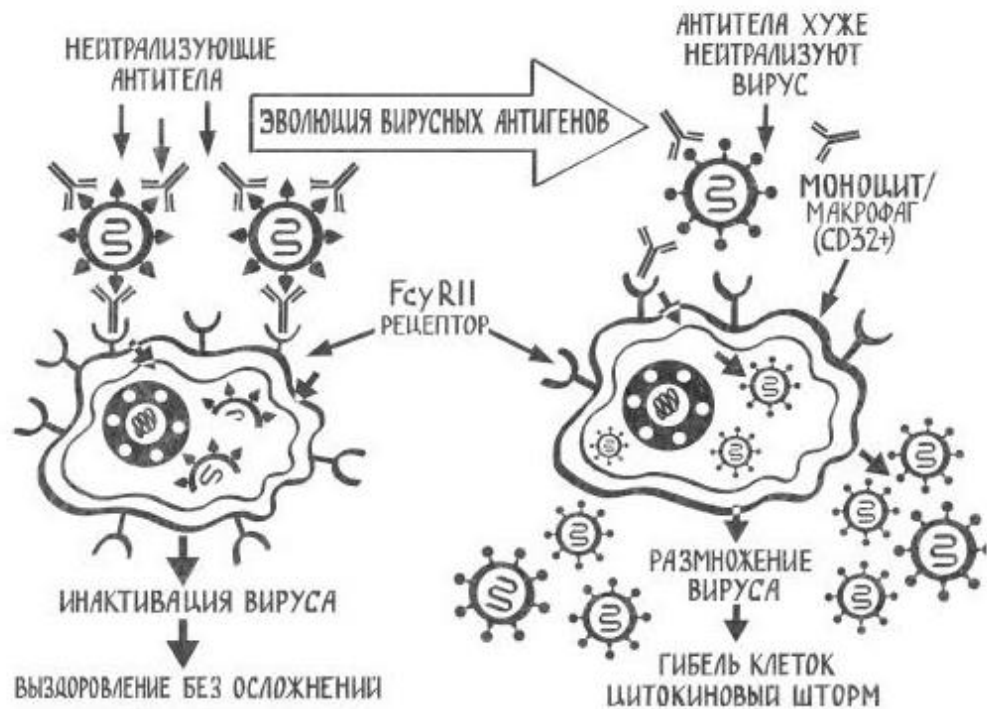


Рис. 16. Антителозависимое усиление инфекции (АЗУИ) при лихорадке Денге

К сожалению, антительный иммунитет не лишен и некоторых побочных эффектов. Самым опасным, хотя, к счастью, достаточно редким является антителозависимое усиление инфекции (АЗУИ), при котором связывание вируса с не полностью нейтрализующими антителами усиливает его проникновение в клетки инфицируемого организма. Иногда при этом усиливается и репликация вируса.

Лучше всего АЗУИ изучено на примере вируса лихорадки Денге — опасного заболевания, распространенного во многих тропических странах. Как мы знаем, повторное заболевание обычно протекает легче первого (подробнее о механизмах этого явления мы поговорим в главе о вакцинации). Однако в случае Денге дело обстоит ровно наоборот: первое заболевание часто протекает легко, а второе и последующие — тяжело. Когда ученые занялись выяснением механизмов этого явления, оказалось, что в тропических странах распространено несколько серотипов (разновидностей) вируса и повторное заражение, с высокой вероятностью, происходит другим серотипом. Антитела, оставшиеся после первого случая, распознают его лишь «приблизительно», то есть из нейтрализующих они становятся связывающими. Так бывает и при других вирусных инфекциях, например при гриппе, — именно поэтому вакцину против него каждый год разрабатывают заново. Однако в случае с Денге ситуация осложняется тем, что связывающие антитела не только не помогают организму бороться с вирусом, но, напротив, облегчают ему атаку на иммунные клетки организма. Обычно фагоцитирование комплекса «вирус — антитело» сопровождается деградацией вируса, но в случае АЗУИ оно вызывает репликацию вируса внутри клеток фагоцитов (макрофагов, дендритных клеток) и ведет к их гибели. Таким образом, вирус «обманывает» процесс фагоцитоза и использует антитела хозяина в качестве «троянского коня», чтобы проникнуть внутрь иммунной клетки. В результате массовой гибели иммунных клеток, вызванной АЗУИ, вторая встреча с вирусом Денге протекает у больных тяжелее. Именно антителозависимое усиление является причиной того, что эффективная и безопасная

вакцина против вируса Денге до сих пор не разработана и геморрагическая лихорадка остается настоящим бичом в тропических регионах.

Глава 17

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА — «ВОЛШЕБНАЯ ПАЛОЧКА» СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ

Ученый всегда стоит на перепутье: с одной стороны, все добытые им сведения — это его интеллектуальная собственность и, возможно, в будущем финансовый успех, с другой — достояние науки. Обмениваться данными или нет? Вот в чем вопрос.

Чарльз Гребер. Открытие

Способность антител специфически связывать различные белки с самого начала казалась ученым весьма многообещающей. Однако все идеи о ее практическом использовании упирались в очень низкую продуктивность любого естественного способа производства этих молекул. Сколько антител способна произвести одна лабораторная мышь, да хотя бы и кролик?.. К тому же довольно быстро стало ясно то, о чем мы говорили в предыдущей главе: разные организмы и даже разные В-клетки одного и того же организма производят разные антитела к одному и тому же веществу. Тот же самый дифтерийный антитоксин — это не один иммуноглобулин, а множество белков, эффективность связывания которых с разными эпитопами дифтерийного токсина неодинакова.

С точки зрения медицинской практики это, возможно, было бы не очень важно. Но в науке во второй половине XX века утвердились определенные стандарты, подразумевающие использование «чистых веществ». В данном случае — «чистых антител», а еще точнее, идентичных, то есть моноклональных, антител, которые производились бы потомками (клонами) одной и той же В-клетки. Такие клетки можно было выделить из крови экспериментальных животных и искусственно размножать некоторое время — но, увы, недолго. Как и всяким нормальным клеткам, В-лимфоцитам присущ природный предел делений, называемый еще пределом Хейфлика [5], после которого клетки погибают или, во всяком случае, перестают делиться. (5. Предел, или лимит, Хейфлика — максимальное число делений дифференцированных соматических (не половых) клеток. Максимальное число делений клетки зависит от типа клетки (фибробласт, гепатоцит, макрофаг и т.д.), а также от организма, из которого она взята. Для большинства человеческих клеток он равен примерно 50 делениям.)

Однако раковые клетки научились обходить естественные ограничения, налагаемые пределом Хейфлика, — они обладают способностью делиться безостановочно. Двум замечательным ученым — Жоржу Кёлеру и Сезару Мильштейну — пришла в голову блестящая идея попытаться соединить здоровые В-клетки, производящие антитела, со злокачественными раковыми клетками. Так появилась на свет гибридная технология.

Суть ее состоит в следующем. Лабораторное животное (обычно мышь или крысу) иммунизируют чужеродным белком (антигеном), к которому необходимо получить антитела. Затем из селезенки животного выделяют В-клетки, отбирают те, что производят нужные антитела, и с помощью нарушающего мембраны агента сливают их с бессмертными раковыми клетками. Эти гибридные клетки (гибридомы) разделяют и помещают по одной на питательную среду. Клетки, получившиеся в результате деления в каждой из них, будут потомками одного и того же гибридома, то есть клонами, и станут производить моноклональные (идентичные) антитела. Затем среди десятков получившихся клеточных линий ученые отбирают ту, чьи антитела лучше всего решают поставленную задачу (например, наиболее полно блокируют активность исходного белка), и дальше запускают ее в промышленное производство.

Коммерческие перспективы гибридной технологии были очевидны с самого начала, и Жоржу Кёлеру и Сезару Мильштейну предлагали ее запатентовать. Ученые, вероятно, стали бы богаче Билла Гейтса, если бы приняли это предложение. А оно «проталкивалось» на самом высоком уровне. Сама Маргарет Тэтчер — «железная леди» Великобритании — высказала крайнее недовольство, когда британская компания National Research Development Corporation (NRDC) не смогла запатентовать эту технологию, ведь такой патент мог буквально озолотить британскую экономику.

Однако ученые опубликовали результаты своих исследований в общедоступном научном журнале и тем самым предоставили свободный доступ к ним всем желающим. И никогда не пожалели о своем решении. Мильштейн однажды прямо сказал назойливому журналисту, докучавшему ему вопросами об упущенных возможностях: «Нет, я не был несчастен, Маргарет Тэтчер — была». Прекрасная, практически рождественская история о научном бескорыстии и идеализме.

В 1984 году открытие Жоржа Кёлера и Сезара Мильштейна было отмечено Нобелевской премией с формулировкой «за открытие и разработку принципов выработки моноклональных антител с помощью гибридом».

В наши дни гибридная технология позволяет производить любые необходимые антитела в промышленных масштабах. Конечно, эти лекарственные препараты никогда не будут такими же дешевыми, как условный «аспирин», но с каждым годом они становятся все более доступными широкому кругу людей. Использование моноклональных антител настолько многообразно, что ему можно было бы посвятить отдельную (и очень небольшую) книгу. Однако я проиллюстрирую мощь этой технологии лишь одним примером из прикладной фармацевтики и несколькими из фундаментальной науки. Впрочем, в этой книге мы еще не раз будем говорить о том, как используются моноклональные антитела в иммунологии и медицине.

Большой проблемой молекулярной биологии долгие годы было выделение и очистка индивидуальных белков. В наши дни с помощью антител эта проблема решается просто и элегантно. Закажите в компании, производящей реактивы, антитело к белку, который вас интересует (или воспользуйтесь уже существующими, если речь идет о «популярном» белке вроде р53). А дальше просто забросьте в раствор «удочку» с этим антителом и «поймайте» нужный белок. Этот метод, названный иммунопреципитацией, далеко продвинул молекулярную биологию.

Второй вариант использования антител — «подсвечивание» интересующих нас клеток. На антитело можно навесить разные флуоресцентные (светящиеся) метки или красители. Тогда антитело к белку А будет светиться, скажем, желтым, а антитело к белку В — зеленым. Теперь представьте, что А и В — это не просто белки, а рецепторы, специфичные для определенных типов клеток, например В- и Т-лимфоцитов. Тогда первое антитело будет налипать только на В-клетки, а второе — только на Т-клетки. В результате под микроскопом эти два типа клеток будут светиться разными цветами. На этом подходе основаны две лабораторные технологии — иммуногистохимия и метод проточной цитометрии.

Иммуногистохимия позволяет нам точно идентифицировать разные клетки в тканях. Например, при биопсии распознать опухолевые клетки среди нормальных, чтобы понять стадию развития онкологического заболевания. Проточная цитометрия дает возможность автоматизировать процесс подсчета и сортировки разных типов клеток. Использование иммунных методов сделало классификацию клеточных типов более точной, например

позволило различать под микроскопом те клетки, что выглядят одинаково, но обладают разными биологическими свойствами.

Представьте себе инопланетянина, который, изучая нашу планету и наблюдая исключительно одетых людей, определил их всех как «человеки». При этом у него, естественно, сразу возникло множество вопросов. Почему одни человеки таскают человеческих личинок на руках чаще, чем другие? Как объяснить, что одни человеки при встрече целуются, а другие лишь пожимают друг другу руки? И так далее... А потом ему наконец доставили генетические образцы с Земли, и он увидел, что человеки, оказывается, бывают двух генетических типов — ХУ (человеки-мужчины) и ХХ (человеки-женщины) — и у них совершенно разные репродуктивные роли. Разумеется, эта информация сразу объясняет множество явлений социальной и личной жизни земных человеков.

Примерно такое же прозрение наступило у биологов, когда с помощью иммунологических методов они смогли начать делить клетки на подтипы. Но каким бы важным ни было использование моноклональных антител в биологии, их рынок для лабораторного использования составляет лишь ничтожную долю от общего количества. Основной объем производимых антител — это лекарства, которые смогли победить болезни, до того считавшиеся неизлечимыми.

Глава 18

ЛЕКАРСТВА НА ОСНОВЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ. «ГЕРЦЕПТИН». ГУМАНИЗАЦИЯ АНТИТЕЛ

Спасая других, мы спасаем себя.

Мультсериал «Звездные войны: Войны клонов» (Star Wars: The Clone Wars)

Открытие технологии получения моноклональных антител произвело настоящую революцию в фармакологии. Многие заболевания, особенно онкологические, связаны с нарушением межклеточных взаимодействий, за которые отвечают лиганды и рецепторы. Получив антитела к этим молекулам, можно воздействовать на разные сигнальные пути и корректировать их активность. Обычно приходится блокировать слишком активные сигнальные пути с помощью антител-антагонистов. Однако существует технология получения и антител-агонистов, которые, связываясь с рецепторами, активируют их. При этом антитела фактически играют роль искусственных лигандов, но более эффективных и стабильных, чем лиганды естественные. Такой подход используют, когда болезнь связана со сниженной активностью какого-то важного сигнального пути.

Сегодня рынок препаратов на основе моноклональных антител исчисляется десятками миллиардов долларов и продолжает расти. В качестве примера такой истории успеха хотелось бы привести историю разработки препарата «Герцептин» (трастузумаб), спасшего за последние десятилетия десятки, если не сотни тысяч жизней.

Как известно, самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин является злокачественная опухоль молочной железы, в просторечии рак груди. Пока единственным способом его лечения оставалось хирургическое вмешательство, такая примитивная классификация опухолей (по месту локализации) вполне удовлетворяла медиков. Однако с появлением и бурным развитием химиотерапии врачам стало очевидно, что этого недостаточно. Внешне похожие опухоли демонстрировали различную чувствительность к лечению, разную частоту рецидивов и скорость роста. Стало понятно, что рак груди — это не одно заболевание, а целая группа. Развитие

молекулярно-биологических методов позволило изучать опухоли на молекулярном уровне. На сегодняшний день онкологи выделяют по меньшей мере пять подтипов «рака груди», каждый из которых требует специфического лечения.

Один из наиболее агрессивных вариантов опухоли молочной железы связан с нарушениями в гене HER2. Этот ген кодирует мембранный белок, рецептор для факторов роста — молекул, управляющих клеточным делением. В норме в каждой клетке две копии этого гена (в 17-й паре хромосом, одна из которых от отца, другая от матери), однако в раковых клетках он часто амплифицирован и присутствует в десятках копий. В результате клетки с такой генетической перестройкой синтезируют в несколько раз больше этого рецептора, чем здоровые клетки молочной железы.

Клетки, синтезирующие небольшое количество рецептора HER2, делятся лишь изредка и сохраняют чувствительность к сигналам (от других рецепторов), блокирующим деление, то есть следуют «правилам внутреннего распорядка» организма. Раковые клетки, синтезирующие патологически много HER2, делятся как сумасшедшие и теряют чувствительность к сигналам, останавливающим этот процесс. Они буквально выходят из-под контроля. Опухоли с высоким уровнем HER2 агрессивны и малочувствительны к стандартной химиотерапии. Однако тот факт, что данный онкомаркер является рецептором, делал эту разновидность рака перспективным кандидатом для лечения с использованием антител. За разработку такого лекарства в 1980-х годах взялась американская фармацевтическая компания Genentech.

В 1989 году ученые из Genentech усовершенствовали процесс получения и очистки мышиных антител к человеческому белку HER2. Однако до создания лекарства было еще далеко. Не забывайте, что мышиные антитела (как и любые другие мышиные белки) — это чужеродные для человеческого организма молекулы. Являясь в нашем организме антигенами, они вызовут иммунный ответ и будут нейтрализованы «нормальными» (собственно человеческими) антителами. Так что лекарства из них не выйдет.

Чтобы предотвратить подобную реакцию, мышиное антитело следовало преобразовать в белок, более сходный с обычными человеческими антителами. «Этот процесс, выразительно называемый очеловечиванием антител, представляет собой столь же тонкое и деликатное искусство, что и перевод романа на иностранный язык» — так красноречиво охарактеризовал этот этап разработки лекарства американский онколог Сиддхартха Мукерджи в своей книге «Царь всех болезней. Биография рака» [6]. (6. Мукерджи С. Царь всех болезней. Биография рака. — М.: Neoclassic: АСТ, 2013.)

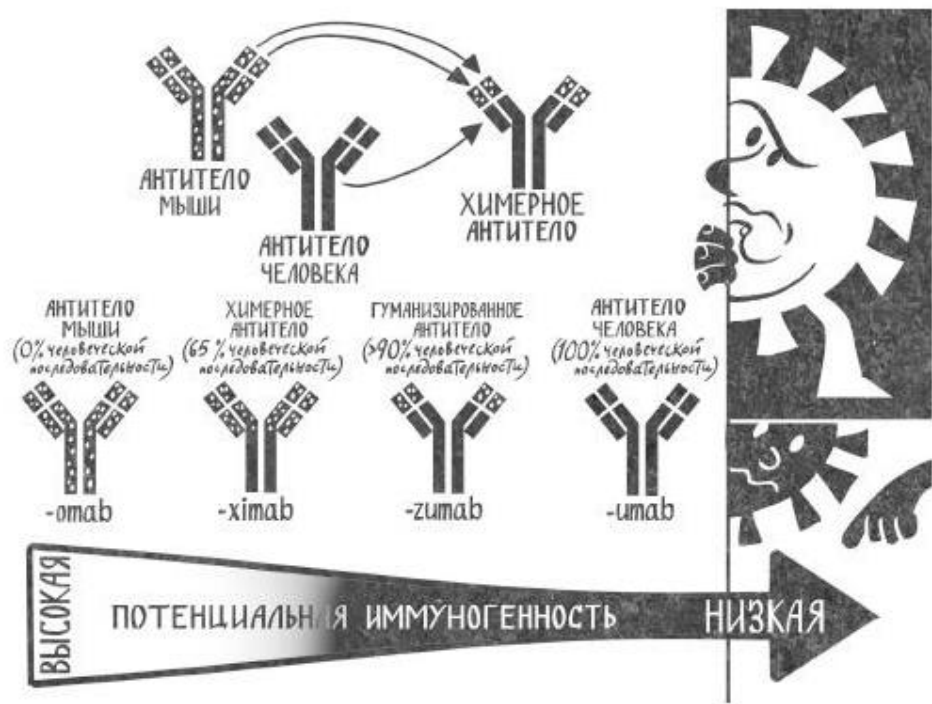


Рис. 17. Гуманизация антител и номенклатура их названий в соответствии со степенью гуманизации

Суть очеловечивания, или, как еще говорят, гуманизации, антител заключается в том, чтобы в гене антитела по максимуму заменить мышиную последовательность нуклеотидов человеческой, сохраняя при этом в неприкосновенности вариабельную часть, отвечающую за распознавание антигена. Схематически этапы этого пути показаны на рисунке. Итоговое антитело получило название трастузумаб — окончание «зумаб» указывает на то, что это антитело больше чем на 90% идентично человеческому белку и лишь 10% последовательности в нем остались от первоначального мышинного белка.

В 1992 году начались клинические испытания препарата на пациентках, чьи опухоли синтезировали повышенное количество белка HER2 (это легко определялось методами гистохимии по образцам биопсии). Исследования продолжались несколько лет. Лишь в 1998-м Genentech обнародовал их результаты на встрече членов Американского общества клинической онкологии, а в 2003 году трастузумаб начали широко использовать в терапии. Таким образом, для практической реализации научной идеи потребовалось более 15 лет напряженной работы многих сотен людей — от исследователей, выделявших спленоциты из селезенки мышей, до врачей, проводивших клинические исследования в госпиталях.

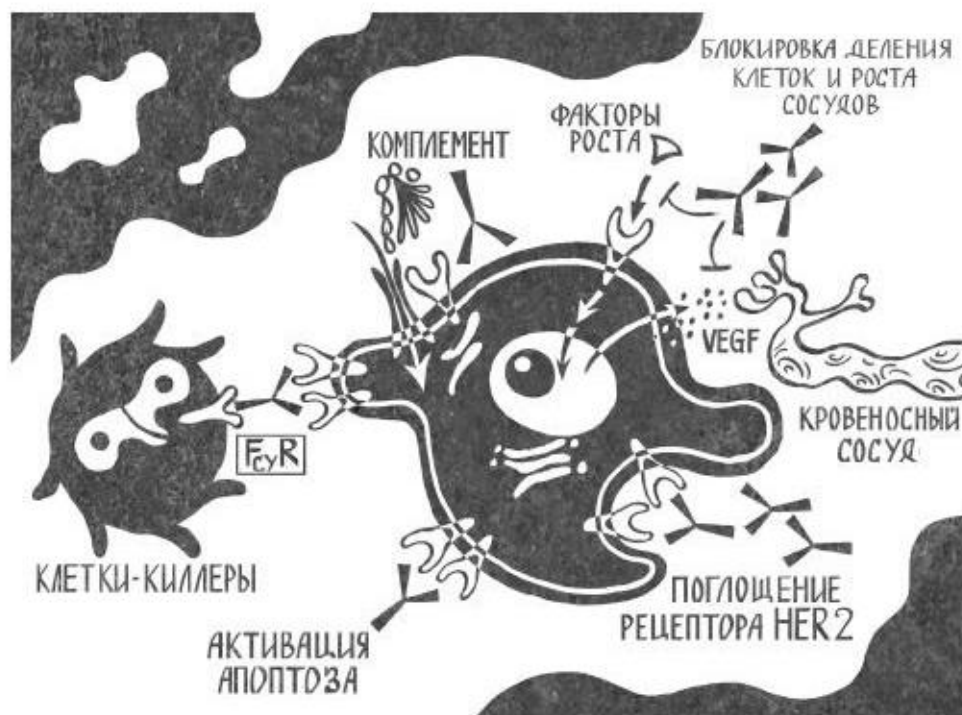


Рис. 18. Механизмы действия антиракового моноклонального антитела трастузумаб (лекарственный препарат «Герцептин»). Блокируя рецепторы HER2, это антитело блокирует деление раковых клеток и одновременно привлекает иммунные клетки в опухоль

Эффект «Герцептина» (под таким коммерческим названием трастузумаб поступил в продажу) связан с его воздействием сразу на несколько сигнальных путей. С одной стороны, блокируя HER2-рецептор, это лекарство прерывает бесконечный цикл клеточных делений в раковых клетках. С другой — привлекает иммунные клетки с Fc-рецепторами, и они начинают атаковать опухоль. С третьей — блокирует рост кровеносных сосудов, которые необходимы, чтобы обеспечивать опухоль кислородом и питательными веществами.

Не выдерживая такой множественной атаки, опухоль начинает сокращаться в размерах, а потом и вовсе исчезает. Зачастую бесследно. Во всяком случае, многие пациентки, принимавшие участие в первых клинических испытаниях «Герцептина», живут и здравствуют и поныне — притом что первоначальный диагноз не обещал им больше пары лет, а то и нескольких месяцев жизни.

«Герцептин» был лишь одной из первых ласточек. За последние два десятилетия на рынок вышли десятки препаратов на основе моноклональных антител. С их помощью борются с самыми разными заболеваниями — от меланомы до ревматоидного артрита, от лимфомы до патологических процессов в сетчатке глаза, приводящих к слепоте. Перспективы развития терапии на основе моноклональных антител выглядят вдохновляющими, однако у этого метода есть свои ограничения. Антитела эффективны там, где речь идет о лигандах и рецепторах (или других доступных белках), однако они бессильны, если молекулярная поломка произошла в белках, работающих внутри клетки.

Моноклональные антитела, вероятно, никогда не смогут полностью заменить традиционные лекарственные препараты — небольшие молекулы, способные проникать

через плазматическую мембрану. Но этого и не нужно. Довольно того, что они значительно расширили наши возможности противостоять многим тяжелым и опасным заболеваниям, в том числе и связанным с иммунной системой. В этой книге мы еще неоднократно будем говорить о разных вариантах иммунотерапии на основе моноклональных антител.

Глава 19 РЕЦЕПТОРЫ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА. ЛОТЕРЕЯ — ПЕРВЫЙ РАУНД

Гоги:

— Учитель, но как это понять?

Учитель:

— Гоги, это невозможно понять, это надо просто запомнить.

Анекдот

Множество изотипов антител — это всего лишь малая доля феноменального разнообразия, присущего этим белкам. Количество вариантов константной части С-домена не идет ни в какое сравнение с таковым изменяемого V-домена. Именно за счет трансформаций этой части появляются миллионы разнообразных антигенраспознающих рецепторов.

Это еще одна сложная глава — дальше будет проще, обещаю. Не пугайтесь, если не сможете справиться с ней сразу, ведь я сама написала ее лишь с третьей попытки. Пролистните и просто запомните пока, что у В- и Т-клеток есть специальные молекулярные механизмы, позволяющие из одного гена получить миллионы вариантов антигенраспознающих рецепторов, а к техническим подробностям того, как именно это происходит, вернетесь как-нибудь потом. Я вам честно скажу: редкий иммунолог с ходу сможет припомнить все детали этого процесса.

Как уже упоминалось выше, своей формой антигенраспознающие рецепторы похожи на букву Y, образованную несколькими белками-иммуноглобулинами. «Рожки» этой буквы отвечают за распознавание чужеродных молекул (V-домен), а «ножка» — за передачу сигнала активации в иммунную клетку (С-домен). В свою очередь, в составе «рожек» также можно выделить нескольких участков, которые обозначают буквами V, (D) и J. (D в скобках указывает на то, что этот участок присутствует не во всех иммуноглобулинах.)

Кстати, я понятия не имею, зачем для обозначения переменного домена и одного из его участков использовали одну и ту же букву V, хотя в английском алфавите полным-полно других подходящих букв. Но, как мы еще не раз убедимся, придумывая названия для тех или иных объектов и явлений, ученые редко ставят своей целью сделать жизнь коллег проще. Скорее уж наоборот, их можно заподозрить в намерении всех окончательно запутать. Так что придется вам смириться с тем, что за разнообразие антигенраспознающих рецепторов отвечает переменный V-домен, один из участков которого тоже называется V.

Внимательный читатель наверняка заметил «подвох» в описании разнообразия рецепторов адаптивного иммунитета. Как же так, ведь буквально несколько глав назад упоминалось, что количество кодирующих участков в геноме человека не превышает 20–30 тысяч? Откуда же вдруг взялись миллионы разнообразных В-клеточных

рецепторов/антител?..

Над разгадкой этого секрета десятилетиями бились ученые. Одним из них был японский исследователь Судзуми Тонегава. В 1976 году он в экспериментах показал, что гены, кодирующие антитела, претерпевают перестройки, за счет которых создается огромное разнообразие антител. В 1987 году Тонегава, как вы уже, наверное, догадались... получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине с формулировкой «за открытие механизмов разнообразия антител». Меня саму уже несколько утомила частота упоминания этой знаменитой премии в книге, но из песни слова не выкинешь: онкология и иммунология — два направления, наиболее щедро вознагражденные Нобелевским комитетом за сотню с лишним лет существования премии. Так что это упоминание определенно не последнее.

Что же именно установил Тонегава? Оказалось, что, в отличие от всех остальных генов человеческого организма, последовательности, кодирующие антигенраспознающие рецепторы, изначально представляют собой не готовый ген, с которого сразу же может считываться готовый белок, а что-то вроде набора «сделай сам». Сперва в нем идет длинная последовательность, кодирующая множество вариантов V-участка, потом такие же «кассеты» с (D)- и J-участками, а в самом конце несколько вариантов консервативного C-участка. Специальные ферменты случайным образом вырезают из каждой зоны по одному фрагменту, чтобы собрать активный ген. Чем-то это похоже на смешные гадательные таблички, которые часто можно встретить в социальных сетях: «Вспомните день, месяц и год своего дня рождения и узнайте, какой костюм будет на вас в новогоднюю ночь». Варианты собираются довольно затейливые, например «игривая директриса в сауне» или «веселая монашка с ядерным оружием».

Использование такой перетасовки дает уже несколько десятков тысяч вариантов рецепторов, но этого недостаточно. Дополнительная изменчивость достигается за счет случайного мутирования и вставок. Иерархию варибельности рецепторов адаптивного иммунитета можно описать следующим образом.

Наличие 30–40 вариантов зародышевых V-генов и комбинирование V-доменов двух цепей при построении антигенсвязывающего участка приводит к формированию 1000–1500 вариантов клеточных рецепторов ($40 \times 40 = 1600$).

Комбинация различных зародышевых V- и J-, а для половины цепей — еще и (D)-сегментов повышает эту величину на один-два порядка.

Вдобавок к трехкратному увеличению варибельности приводит смещение рамки считывания в (D)-сегменте.

Также к увеличению числа вариантов приводит неточная локализация разрывов цепей ДНК V-, (D)- и J-сегментов при рекомбинации генов, а также дополнительных мутаций.

В конечном счете, по некоторым данным, разнообразие антигенраспознающих участков достигает для В-клеточных рецепторов 1012–1017, для Т-клеточных рецепторов — 1012–1019 вариантов. Поистине головокружительное количество комбинаций!

При этом изменения вносятся только в распознающий (варибельный) участок рецептора, а часть, передающая сигнал внутрь клетки (консервативная), не меняется. Таким образом, самые разные чужеродные антигены, связываясь с антигенраспознающим рецептором, запускают один и тот же сигнальный путь активации В- или Т-лимфоцитов — в отличие от лигандов системы врожденного иммунитета, которые, связываясь с разными

рецепторами, запускают разные (хотя и пересекающиеся) сигнальные пути.

Стратегия приобретенного иммунитета сколь проста, столь и расточительна. Невозможно предсказать, с каким именно патогеном доведется встретиться тому или иному организму, но если синтезировать миллионы различных рецепторов, способных связывать миллионы разных антигенов, то среди них с достаточно высокой вероятностью найдется хотя бы один для каждого случайного микроорганизма. Таким образом, основной характеристикой адаптивного иммунитета является разнообразие репертуара Т-клеточных и В-клеточных рецепторов.

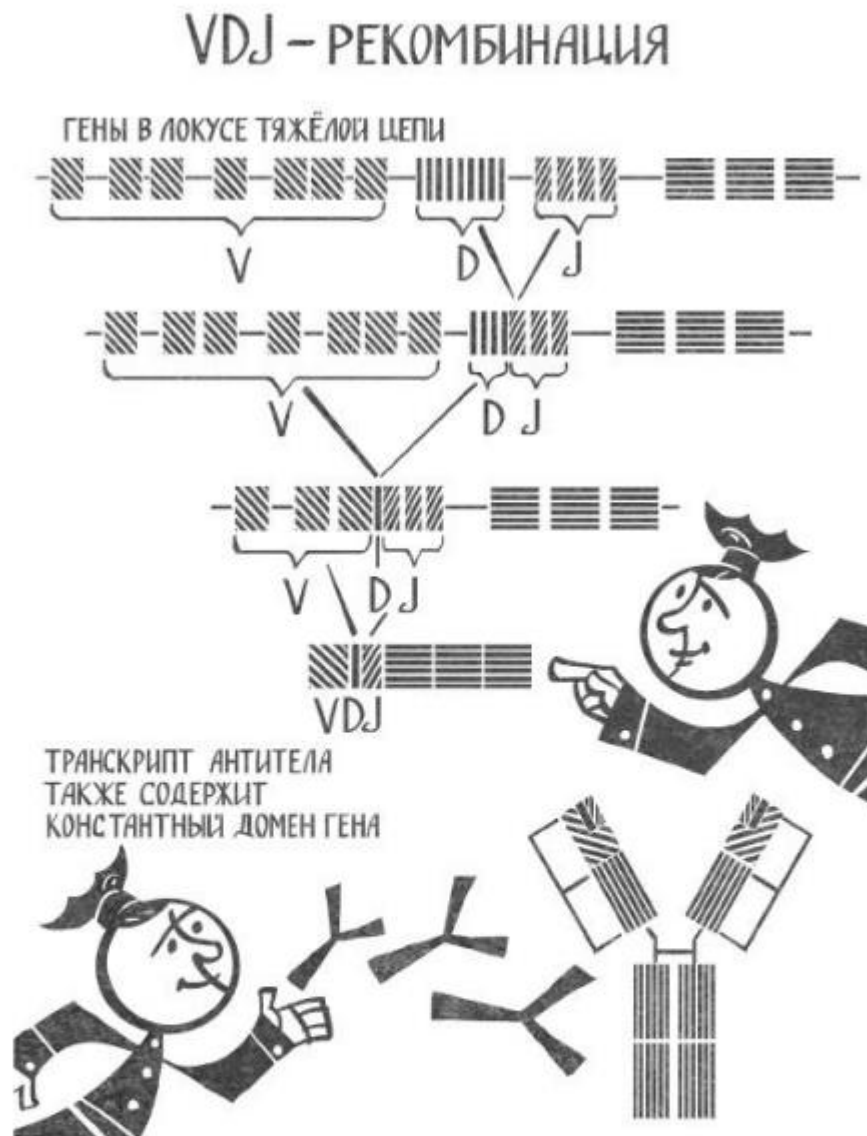


Рис. 19. Перестройка (V(D)J-рекомбинация) генов В-клеточного рецептора в процессе созревания В-лимфоцитов. Комбинация V-, D- и J-доменов и точечные мутации в генах антигенраспознающих рецепторов, происходящие в ходе созревания лимфоцитов, обеспечивают высокое разнообразие В- и Т-клеточных рецепторов, способных распознать миллионы разных антигенов

V(D)J-рекомбинация проходит независимо в каждой клетке-предшественнице — именно так формируется упоминавшийся выше репертуар рецепторов адаптивного

иммунитета.

При этом каждая зрелая Т- или В-клетка в конце концов синтезирует один-единственный тип рецепторов, перестроившийся ген «фиксируется» в данном состоянии и дальше уже практически не меняется.

На этом этапе у нас образуется множество вариантов генов, но все ли они «рабочие»? Мы знаем (а если не знаем, то смотрим в приложении), что в некоторых случаях даже единственной мутации бывает достаточно, чтобы непоправимо разрушить пространственную структуру белка. Поэтому после первого раунда — стадии рекомбинации — для клеток начинается второй — стадия отбора или селекции. Но прежде чем мы перейдем к разговору об этом этапе, нам придется сделать небольшое отступление и познакомиться с молекулой МНС, играющей важную роль в созревании Т-лимфоцитов и распознавании чужеродных антигенов Т-клеточными рецепторами (TCR).

Глава 20 НАШ ИММУННЫЙ ПАСПОРТ

Принято считать, что паспорт — это документ, который подтверждает нашу личность, но мне кажется, что он отражает то, что думают о нашей личности другие.

Орхан Памук. Новая жизнь

Около 450 миллионов лет назад в геноме челюстноротых рыб впервые появилось семейство генов, названное главным комплексом гистосовместимости (ГКГС; англ. МНС — major histocompatibility complex). Белки, которые кодируются этими генами, произвели настоящую революцию в защитных системах позвоночных. У клеток позвоночных появился «иммунный паспорт». Любопытно, что прижившееся в науке название этих биомолекул (ГКГС или МНС) стало результатом многолетней научной ошибки.

В середине XX века Джордж Снелл занимался поисками генов, которые определяют совместимость (или, напротив, несовместимость) органов при пересадке. Ученому пришла в голову мысль использовать в экспериментах лабораторных мышей, выведенных с помощью близкородственного скрещивания (инбридинга). Такие животные «однородны» в генетическом смысле, и кусочек кожи, взятый у одной особи, с легкостью приживался у другой. Снелл скрестил мышей двух инбредных линий — А и В, ткани которых взаимно не приживались. Из гибридного потомства этих мышей он выбрал тех, у кого отторгались ткани мышей линии А, но не отторгалась кожа от мышей линии В, и вновь скрестил их с мышами линии А. После нескольких последовательных скрещиваний и отборов количество генов линии А в генотипе у этих животных возросло, хотя все еще оставались особи, отторгающие ткани мышей линии А, то есть обладающие генами тканевой совместимости линии В. После примерно 20 поколений Снелл получил линию мышей, идентичных мышам линии А, но способных принимать трансплантаты от мышей линии В и отторгать — от мышей линии А. Можно было предположить, что от исходной линии А эта линия А(В) отличается именно генами, отвечающими за совместимость тканей при трансплантации. Оставалось определить их локализацию в геноме. Это было непросто, но несколько лет спустя Снелл с коллегами установили, что данная группа генов находится у мышей на 17-й хромосоме.

Вскоре такие же гены были найдены Жаном Доссе у людей, но поскольку этот ученый работал главным образом с клетками крови, то первый обнаруженный им белок, входящий в состав комплекса МНС у человека, он назвал HLA-A2 (англ. human leukocyte antigen — человеческий лейкоцитарный антиген). У человека область HLA содержит более 200 генов и

входит в состав 6-й хромосомы. Не все эти гены связаны с иммунитетом — лишь около 40% из них кодируют белки, вовлеченные в иммунный ответ.

И снова — это невозможно понять, это можно только запомнить: комплексы ГКГС (МНС) у человека называются HLA. Поэтому, когда мы будем говорить о всех этих комплексах в целом, мы будем использовать аббревиатуру МНС, если же нам понадобится описать какую-то отдельную их разновидность, то ее придется обозначать как HLA... К счастью для вас и для меня, таких мест в книге будет всего парочка. Просто, чтобы не пугаться и не путаться, увидев эти аббревиатуры рядом, запомните, что HLA и МНС — это примерно одно и то же. Примерно, но не совсем...

С определением этих генов началось активное развитие трансплантологии. И сейчас, когда встает вопрос о пересадке органов, у донора и реципиента в первую очередь проверяют совпадение генов HLA — чем выше его степень, тем больше шансов на успех. Однако с самого начала ученым было понятно, что облегчение или затруднение трансплантации никак не могло быть основной функцией этой группы генов. В природе, как вы понимаете, животные не имеют обыкновения пересаживать органы друг другу, это сугубо человеческое, причем очень недавнее изобретение. Очевидно, у этих белков были еще какие-то важные для организма функции, но какие?

Последующие исследования подтвердили, что отторжение трансплантата организмом при несовпадении их МНС является всего лишь «побочным эффектом», маскирующим истинную функцию этих белков — презентацию пептидного портрета клеток. Американский иммунолог Барух Бенасерраф продемонстрировал на морских свинках, что гены МНС не только определяют индивидуальность организма, но и отвечают за иммунный ответ на чужеродные вещества. За эти исследования в 1980 году трем упомянутым выше ученым была присуждена Нобелевская премия по медицине и физиологии с формулировкой «за открытие на поверхности клеток генетически определенных структур, определяющих иммунную реакцию».

Так что же именно делают белки главного комплекса гистосовместимости? Для того чтобы ответить на этот вопрос, необходимо вспомнить, что живая клетка непрерывно обновляется. Срок жизни одних белков в ней измеряется минутами, других — часами, но в конце концов все они деградируют. Управление деградацией, так же как и синтезом белков, — важный механизм внутриклеточной регуляции.

Клетка утилизирует белки несколькими способами. Один из них — протеасомная деградация. Протеасома представляет собой гигантский белковый комплекс, который находится в цитоплазме клетки. Она распознает белки, помеченные маленьким белком убиквитином. Специальные ферменты помечают этой молекулой отслужившие свое белки, и протеасома расщепляет их на короткие фрагменты — пептиды. Большая часть этих пептидов позже разбирается до аминокислот, которые экономная клетка использует для синтеза новых белков.

Однако некоторая часть пептидов, образовавшихся в результате протеасомной деградации белков, связывается с уже знакомыми нам комплексами МНС. В трехмерной структуре этих белков легко заметить своеобразную «щель» — именно она способна связывать короткие пептиды.

Связав пептид, комплекс МНС вместе с ним транспортируется на поверхность клетки, находится там какое-то время, а потом деградирует и, в свою очередь, распадается на аминокислоты. Таким образом с помощью белков МНС каждая клетка непрерывно в режиме

реального времени экспонирует (представляет) на своей поверхности случайные фрагменты всех стабильно производимых в ней белков. В результате получается «пептидный портрет», или «пептидный каталог», жизнедеятельности клетки.

Если клетка здорова, то в «пептидном портрете» будут остатки лишь ее собственных белков. Однако если она заражена каким-то паразитом, например вирусом, или мутировала, то среди нормальных собственных пептидов будут встречаться чужеродные пептиды — антигены. При инфекционном поражении на их долю приходится не более 0,1% от общего числа выделенных из мембранных молекул МНС пептидов. Таким образом, из примерно 100 тысяч молекул МНС, присутствующих на поверхности клетки, чужеродный эпитоп будет входить в состав всего лишь 100 молекул. Однако этого ничтожного присутствия «чужого» оказывается достаточно, чтобы вызвать иммунный ответ. Поскольку МНС связывает только короткие пептиды, все эпитопы, которые он предъявляет, являются линейными.

Трудно подыскать какую-то адекватную аналогию для этого процесса в нашем мире. Пожалуй, чем-то это похоже на популярный блог, в котором его хозяин или хозяйка каждые несколько минут размещают фотографии своей жизни: подушка, на которой я проснулась сегодня утром; йогурт, который я съела на завтрак; помада, которой я крашу губы, перед тем как выйти в магазин, — и прочие не менее (и не более) увлекательные кадры. И вдруг однажды среди них появляется смазанное фото надписи «Спасите!» или, напротив, четкое изображение таблицы Менделеева — одним словом, что-то странное, нетипичное, ни на что не похожее. Если вы постоянный читатель блога, то наверняка вас это насторожит. Возможно, вы даже подумаете: «Не позвонить ли в полицию?» Так же настораживается и наша иммунная система, обнаружив на поверхности клетки нетипичный, чужеродный пептид.

Комплексы МНС играют важную роль в созревании Т-клеток (об этом в следующей главе) и реализации Т-клеточного иммунного ответа. Дело в том, что в отличие от В-клеточного рецептора (BCR), который способен взаимодействовать с антигеном напрямую, Т-клеточный рецептор (TCR) распознает чужеродные пептиды только в составе комплексов МНС–I. Именно эта особенность позволяет Т-киллерам находить зараженные клетки, не повреждая здоровые, и делает Т-клеточный ответ на порядок более чувствительным и точным, чем реакция клеток врожденного иммунитета.

Тут нам снова пригодится полицейская аналогия. Представьте себе городок, в котором у всех законопослушных граждан паспорта целые, а вот на паспорте убийцы, скрывшегося с места преступления, остался след от пули или ножа. Чтобы найти преступника, полицейским будет достаточно проверить документы у всех жителей. Примерно так работает Т-клеточный иммунитет, разыскивая клетки с неправильными пептидами в МНС-комплексах. Долго? Да, но зато просто и надежно. А на самом деле не так уж и долго, ведь Т-клеток, в отличие от полицейских, у нас миллионы...



Рис. 19. Главный комплекс гистосовместимости (ГКГ, или МНС) — это «иммунный паспорт», который все клетки нашего организма предъявляют лимфоцитам, и горе той клетке, у которой в составе этого комплекса отыщется чужеродный пептид!

Все без исключения клетки нашего организма обладают «иммунным паспортом» — синтезируют МНС–I. Однако у некоторых иммунных клеток имеется еще и «специальное удостоверение»: кроме МНС–I на их поверхности присутствуют также комплексы МНС–II. Это позволяет им представлять большее разнообразие пептидов-эпитопов. Такие клетки называются профессиональными антигенпрезентирующими клетками (АПК), они крайне важны в активации Т-клеточного ответа. К профессиональным АПК относятся макрофаги, В-лимфоциты и дендритные клетки. Последние играют ключевую роль в активации Т-клеточного ответа.

Основным различием между комплексами МНС–II и МНС–I является то, что первый

состоит только из белков HLA, в то время как второй включает еще один белок, получивший название «бета-микроглобулин».

Глава 21 ВТОРОЙ РАУНД — ОТСЕЧЬ ЛИШНЕЕ

Я беру камень и отсекаю все лишнее.

Ответ Микеланджело Буонарроти на вопрос: «Как вы делаете свои скульптуры?»

Процесс V(D)J-рекомбинации мы рассмотрели на примере В-клеток, а вот процессы отбора адаптивных клеток стоит рассмотреть на примере Т-клеток. Дело в том, что их созревание у млекопитающих проходит по-разному. В-клетки созревают прямо в костном мозге, в то время как Т-клетки мигрируют для этого в специальный орган — тимус. Именно здесь незрелые клетки-предшественники превращаются в полноценных «солдат» иммунной армии — Т-лимфоциты.

Тимус, или вилочковая железа, — небольшой орган розовато-серого цвета, расположенный в верхней части грудной клетки. Его рост продолжается до начала полового созревания (масса достигает 20–37 граммов). С возрастом тимус подвергается атрофии, после 70 лет его масса в среднем составляет всего 6 граммов. Деграцией тимуса, по-видимому, объясняется снижение адаптивного иммунитета в зрелом возрасте, поэтому ученые, работающие над проблемой старения, ищут возможности повернуть этот процесс вспять.

Именно в тимусе происходит отбор предшественников Т-клеток. Он состоит из трех этапов.

На первом этапе, его еще называют β -селекцией, отбираются клетки с рецептором, в принципе способным свернуться и образовать правильную пространственную структуру. Клетки, в которых ген рецептора мутировал слишком сильно и получившийся белок не может правильно свернуться, погибают.

Второй этап — положительная селекция. Свернуться-то белок свернулся, но способен ли он успешно связывать антигены? Как мы уже говорили, в отличие от В-клеток Т-лимфоциты распознают антигены не в свободном виде, а только в составе особых комплексов MHC. На данном этапе отбираются Т-лимфоциты, успешно связывающие MHC, остальные клетки-предшественники погибают — а это, между прочим, не много не мало 90%!

И, наконец, третий этап — отрицательная селекция. Как было показано выше, механизм формирования разнообразия антигенраспознающих рецепторов основан на случайных мутациях и лишен какой бы то ни было изначальной целесообразности. Поэтому часть рецепторов неизбежно окажется способна связывать не только чужеродные антигены, но и собственные белки организма. А именно такое ошибочное распознавание своего как чужого является причиной аутоиммунных заболеваний, о которых мы поговорим во второй части книги. Чтобы избежать подобного развития событий, организм убивает иммунные клетки, способные взаимодействовать с его собственными белками. Созревающие Т-лимфоциты медленно перемещаются вдоль клеток тимуса, предъявляющих им различные фрагменты собственных белков организма, и те Т-клетки, что демонстрируют способность связывать их, уничтожаются.

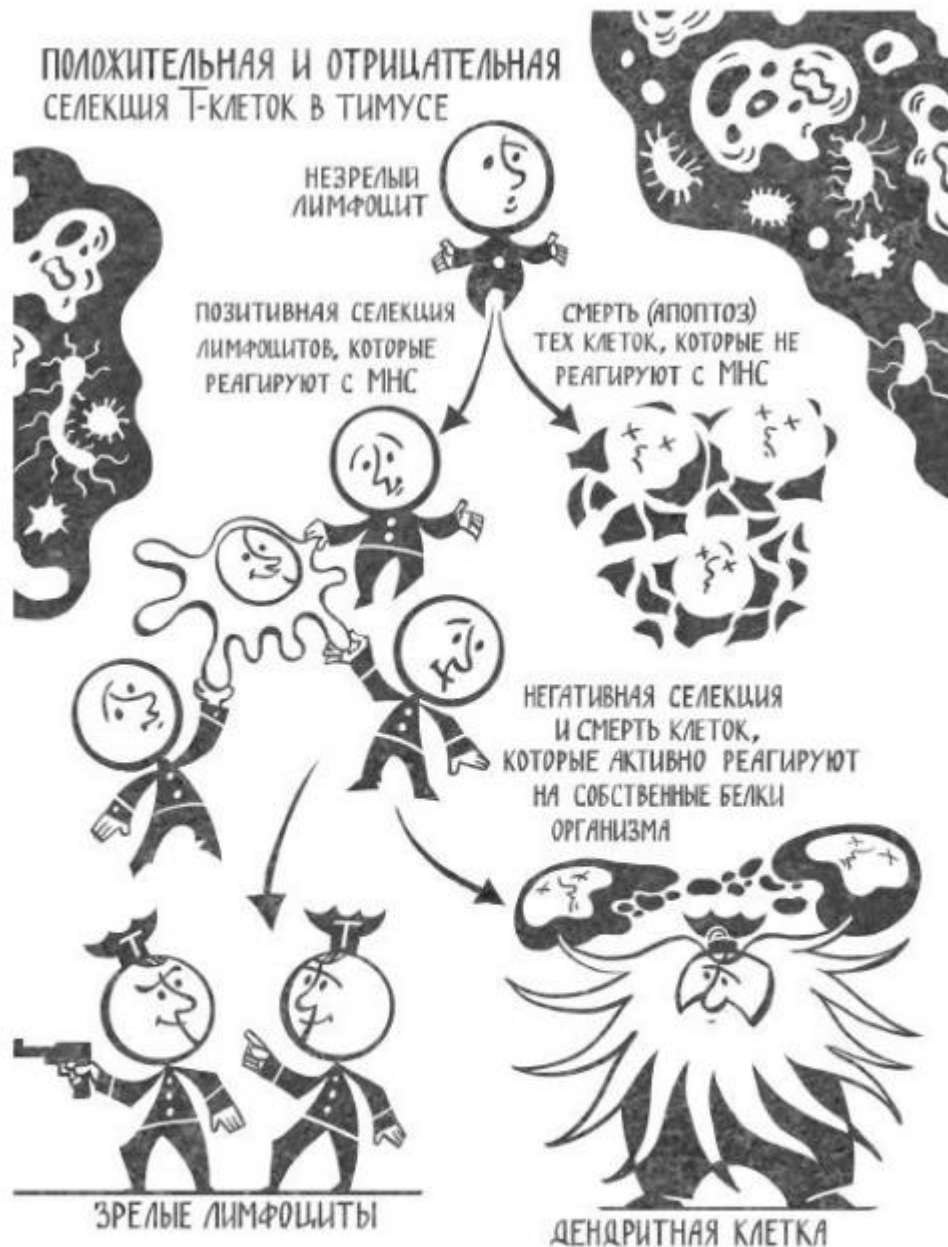


Рис. 20. Селекция Т-лимфоцитов в тимусе. В ходе отбора Т-клетки, активно взаимодействующие с собственными пептидами организма, уничтожаются. В живых остаются лишь клоны, распознающие чужеродные антигены

Тут, правда, возникает интересный вопрос. Понятно, что клетки тимуса могут предъявить для опознания типичные белки, которые синтезируются во всех клетках организма, например ДНК-полимеразы или ферменты цикла Кребса (основного пути сжигания глюкозы). Но как быть с более специфическими молекулами — белками клеток печени, нервных клеток, мышечными и другими? Если Т-клетки тестируются лишь на белках, которые синтезируются в тимусе, как можно быть уверенными, что не будут упущены клетки, распознающие специфические белки других органов и тканей?

Долгие годы было совершенно непонятно, как организм обходит это ограничение, пока в конце XX века несколько исследователей независимо друг от друга не открыли ген AIRE (от англ. autoimmunity regulator) и не показали, что мутации в нем вызывают тяжелое

аутоиммунное заболевание — синдром MEDAC (аутоиммунный полиэндокринный синдром типа 1). Белок, кодируемый геном AIRE, — транскрипционный фактор. Результат его активности — экспрессия генов органоспецифических антигенов различных органов (прежде всего эндокринных) в клетках мозговой зоны тимуса. Всего в тимусе экспрессируется 2000–3000 генов внетимусных белков, для экспрессии 500 из них доказана роль AIRE. Вероятно, есть и другие транскрипционные факторы, выполняющие ту же роль. Кроме того, Т-лимфоциты проходят еще один этап отбора: уже покинув тимус, они некоторое время путешествуют по организму для знакомства с «местными» аутоантигенами и лишь после этого достигают окончательной зрелости.

Похожим образом — проходя этапы сначала положительного, а затем отрицательного отбора — в костном мозге созревают В-клетки. Однако у них имеется одна интересная особенность, которой нет у Т-лимфоцитов. Если в покинувших тимус Т-клетках не происходит больше никаких мутаций в генах Т-клеточного рецептора, то в В-клетках после их первичной активации антигеном осуществляется еще один этап «подгонки» рецептора под антиген — так называемая соматическая гипермутация.

Мы уже говорили о том, что ранние иммуноглобулины М связывают антигены слабее, чем иммуноглобулины G. Чем же объясняется такое заметное улучшение качества гуморального ответа при переходе от М к G?

После активации антигеном В-клетки начинают интенсивно делиться. Параллельно в участках генов, кодирующих гипервариабельные домены, наблюдаются множественные точечные мутации. Этот и есть соматическая гипермутация. Она происходит в В-клетках уже после V(D)J-рекомбинации.

Частота соматической гипермутации составляет примерно один мутировавший нуклеотид вариабельного домена на клеточное деление. Дочерние клетки, появляющиеся в результате деления, будут продуцировать антитела с немного отличающимися вариабельными доменами. Это еще один механизм повышения разнообразия антител, оказывающий влияние на сродство антител к антигену. Некоторые из этих мутаций понижают сродство антитела дочерней клетки к ее антигену, а другие, напротив, повышают. Те В-клетки, которые экспрессируют антитела с более высоким сродством, лучше делятся и редко подвергаются апоптозу, получая конкурентное преимущество перед В-клетками, кодирующими антитела с низким сродством. Так, деление за делением, возрастает сродство В-клеточных рецепторов к их антигенам.

Глава 22

ПРИРОЖДЕННЫЕ УБИЙЦЫ

Ничто так не молодит, как потеря паспорта.

Дон-Аминадо

Что за полицейский триллер без отрядов специального назначения, способных справиться с самыми опасными преступниками и террористами? Так что, поговорив о гуморальном иммунитете и его тесных связях с врожденным иммунитетом, переключимся на лимфоциты, которые могут уничтожать зараженные клетки напрямую, не прибегая к помощи фагоцитов. Точнее, почти не прибегая, поскольку в иммунной системе человека все так или иначе связано со всем, и мы в этом еще не раз убедимся.

В нашем организме два основных типа клеток-убийц. И хотя они используют сходные механизмы уничтожения зараженных клеток, один тип — естественные киллеры —

относится к врожденному иммунитету, а другой — Т-киллеры — к приобретенному. Давайте разбираться, как же так получилось.

И естественные киллеры, и Т-киллеры производят цитолитические гранулы, по происхождению сходные с лизосомами обычных, не иммунных клеток. Эти гранулы содержат сложный коктейль белков, главными из которых являются перфорин и гранзимы. Перфорин — это структурный аналог одного из компонентов системы комплемента, о которой подробнее рассказывалось в главе «Еще кое-что об антителах». Соединяясь друг с другом, молекулы этого белка формируют поры в мембране клетки-мишени. Гранзимы — это сериновые протеазы, выделяют несколько их разновидностей: А, В и С. Проникая в клетку-мишень через перфориновые поры, гранзимы запускают ее апоптоз. Таким образом, клетки-киллеры, строго говоря, не убивают, а скорее «доводят до самоубийства» раковые клетки и клетки, зараженные вирусом.

Столкнувшись с зараженной клеткой, оба этих типа лимфоцитов как бы наползают на будущую жертву. В месте контакта образуется специальная структура — иммунологический синапс, в который впрыскиваются гранулы, и таким образом воздействие оказывается точным и точечным. Клетки-киллеры, подобно спецагентам из голливудских триллеров, работают прицельно, стараясь избегать случайных жертв среди «мирного населения», — в итоге соседние здоровые клетки не повреждаются.

После киллеров на место криминальных разборок приходят макрофаги и зачищают территорию от бранных останков жертв. Сами лимфоциты этого делать не могут. Так что помощь со стороны врожденного иммунитета им все-таки нужна.

Но если обе линии лимфоцитов действуют сходным образом, то зачем их вообще разделять, да еще и относить к разным ветвям иммунитета? Вспомним о главных задачах, которые решает иммунитет: распознать, провзаимодействовать, уничтожить. Естественные киллеры и Т-лимфоциты имеют одинаковые системы уничтожения больных клеток, но используют два разных и при этом взаимодополняющих принципа распознавания «чужаков».

На поверхности Т-киллеров находятся Т-клеточные рецепторы, способные распознавать фрагменты чужеродных белков-антигенов в составе комплексов МНС — нашего «иммунного паспорта». Так же как и в случае В-клеток, каждый Т-лимфоцит производит один определенный тип TCR, чувствительный к одному или, во всяком случае, небольшому числу антигенов. Когда Т-киллер распознает чужеродный пептид на поверхности клетки, он активируется, выбрасывает литические гранулы и убивает больную клетку. Пока все просто и понятно. Но есть проблема: вирусы и раковые клетки стремятся обойти эту охранную систему. Одним из возможных способов сделать это является потеря МНС (MHC-loss). Когда вирус или раковая клетка тем или иным способом нарушают презентацию антигена в составе МНС, они становятся «невидимыми» для Т-киллеров: нет антигена — нет проблемы. Многие вирусы и злокачественные опухоли используют этот способ, чтобы обойти иммунную защиту нашего организма.

(Только прошу вас, не понимайте слово «используют» слишком уж буквально. Разумеется, частицы вируса (или опухолевые клетки) не собирают симпозиумы, чтобы в теплой дружеской обстановке обсудить наиболее эффективные способы улизнуть от иммунитета. Просто те из них, которые в результате случайных мутаций теряют способность выставлять антигены на поверхности, увеличивают свои шансы на выживание и размножение в полном соответствии с эволюционной теорией. К сожалению, наша речь плохо приспособлена для передачи вероятностной логики отбора, поэтому ученым приходится прибегать к заведомо неточным метафорам при попытке объяснить

эволюционные изменения, происходящие в биологических объектах.)

Вирусы эволюционируют стремительно, и нетрудно представить, как быстро многие из них обзавелись бы столь полезным качеством. В этом случае миру позвоночных не поздоровилось бы! К счастью, кроме Т-клеток в нашем организме присутствуют естественные киллеры.

Хотя клеток этого типа в нашей крови всего около 10%, они играют очень важную роль. Естественные киллеры не несут на своей поверхности антигенраспознающие рецепторы, как Т- и В-лимфоциты, поэтому их относят к клеткам врожденного иммунитета. Зато они способны «видеть» клетки, на поверхности которых отсутствуют молекулы МНС, и уничтожать их. Выживаемость клеток-убийц зависит от цитокина IL15, который в большом количестве производится в организме в острую фазу воспаления. Если его нет, киллеры быстро погибают.

Помните сравнение Т-клеточного иммунитета с полицейским, который проверяет паспорта у жителей городка, чтобы опознать убийцу по следу пули на документе? Представим, что это не живой полицейский, способный сопоставлять разные типы информации, а туповатое устройство, сканирующее документы и подающее сигнал, если в паспорте что-то не так. Что произойдет, если такая система встретит человека вообще без паспорта? Она зависнет, так как в ее программе просто отсутствуют инструкции на этот счет.

Именно в таких случаях на помощь Т-клеткам приходит система естественных киллеров. Она действует еще более прямолинейно, так как просто отсеивает (точнее, отстреливает) всех «беспаспортных», не выясняя, выкинул гражданин паспорт умышленно или же просто потерял. Действуя вместе, обе эти системы практически полностью обезвреживают (уничтожают) преступника. Хотя, к сожалению, от действий естественных киллеров могут пострадать и несколько вполне законопослушных, но рассеянных граждан.

Конечно, такое жестокое описание полицейской операции отдаст уже не столько детективом, сколько мрачной антиутопией вроде «Облачного атласа» Дэвида Митчелла [7] (7. Митчелл Д. Облачный атлас. — М.: Азбука-Аттикус, 2016.), где мир настолько перенаселен, что человека могут пустить в расход буквально по любому поводу. Что ж, из песни слова не выкинешь: наш иммунитет действительно избыточно жесток. Для него не существует подозреваемых, только правые и виноватые. Но именно эта шокирующая бескомпромиссность на клеточном уровне обеспечивает человеческому телу прочность и долголетие.

Клетки-киллеры позволяют нам ближе познакомиться с одним типом молекулярных взаимодействий, играющих важную роль в регуляции иммунного ответа. Если раньше, говоря о лигандах, мы имели в виду растворимые молекулы, которые свободно перемещаются между клетками, то сейчас настало время уточнить это определение. Лиганды бывают не только растворимыми, но и мембранными.

Сигнал, посланный с помощью цитокина, похож на мяч, летящий через стадион. Любой игрок (клетка с соответствующим рецептором) может его перехватить. Это не всегда хорошо. Иногда требуется большая точность, послание должно быть передано «из рук в руки». В таком случае часто в роли лиганда выступает сидящая на мембране одной клетки специальная молекула, которая связывается с рецептором, сидящим на поверхности другой клетки. Получается что-то вроде молекулярного «рукопожатия», в ходе которого клетки обмениваются особенно важными сигналами.

Информация о том, является каждая конкретная клетка своей или чужой, передается

именно так. Т-киллеры и естественные киллеры буквально сканируют, ощупывают каждую встреченную клетку, чтобы понять, не преступник ли это. Для Т-клеточного рецептора в роли лиганда выступают мембранные комплексы МНС с пептидами (своими или чужими). А вот система распознавания отсутствия МНС у естественных киллеров устроена куда как более интересно.

На поверхности естественных киллеров присутствуют две группы рецепторов, распознающих соответствующие лиганды — активирующие и ингибирующие. Активирующие рецепторы запускают высвобождение литических гранул и уничтожение зараженных клеток, а ингибирующие блокируют этот процесс. Так вот, рецепторы, распознающие МНС, являются ингибирующими рецепторами естественных киллеров.

В отличие от изначально «мирного» Т-лимфоцита, который «приходит в ярость», лишь обнаружив в МНС-комплексе неправильный пептид, естественный киллер по умолчанию готов убить любую встреченную клетку. Он похож на страдающего паранойей суперагента, которому всюду мерещатся враги. Предъявляя естественному киллеру МНС, клетка словно машет белым флагом — подает сигнал «я свой» и тем самым его успокаивает. Если же на поверхности клетки белки МНС отсутствуют, то ее немедленно атакуют. Как говорится, кто не спрятался, я не виноват...

Да, если бы иммунология была фильмом, то из-за обилия сцен насилия она, вне всякого сомнения, получила бы возрастной рейтинг «18+». Ведь, как мы уже знаем, наши защитные системы пленных не берут и предпочитают «окончательное решение вопроса» всякому другому. Поэтому идеальным режиссером для фильма о похождениях клеток-киллеров мне видится Квентин Тарантино. В триллерах Дэвида Финчера, конечно, тоже хватает крови и трупов, но все-таки нет того размаха, с которым наш иммунитет берется разбираться с чужими. Так что Тарантино, и только Тарантино!

Запомните эту систему «сдержек и противовесов» активирующих и ингибирующих рецепторов на поверхности одной и той же клетки. Позже мы увидим, что похожие взаимодействия играют важную роль в тонкой настройке активности Т-клеток.

Глава 23

КЛЕТКИ-ПОМОЩНИКИ

Когда человек нам не нравится, мы найдем любые поводы отказать ему в помощи, а если он нам нравится, мы всегда убедим себя, что ему необходимо помочь.

Джордж Бернард Шоу

Т-киллеры — не единственная разновидность Т-клеток. Значительную долю Т-лимфоцитов составляют так называемые клетки-помощники — Т-хелперы. Впрочем, хотя это название еще встречается в некоторых учебниках, оно все реже и реже используется в серьезной литературе. Чтобы более точно классифицировать те или иные клетки, ученые предпочитают упоминать характерные для них маркеры — специфические белки. Для Т-киллеров таким маркером является белок CD8, а для остальных Т-клеток — CD4. Соответственно говорят о CD8+ и CD4+ клетках (произносится как «си-ди восемь позитивных» и «си-ди четыре позитивных»). На английском это звучит чуть менее ужасно, чем на русском, но тоже не слишком красиво. К сожалению, в науке часто приходится жертвовать литературным стилем ради точности и однозначности. Мы и дальше будем использовать эти обозначения, но слов «киллеры» и «хелперы» избегать также не станем.

В отличие от CD8⁺ клеток, CD4⁺ почти не убивают зараженные клетки напрямую. (Почти — так как в последние годы появились данные, что некоторые Т-хелперы тоже «делают это»). Вот поэтому биологи обожают и ненавидят собственную науку — на любое правило здесь сыщется какое-нибудь исключение. Но так глубоко мы в этой книге погружаться не будем, а интересующиеся могут погуглить научные статьи по ключевым словам «CD4⁺ killers».) Тогда зачем CD4⁺ нужны? Выражаясь поэтически, Т-хелперы «создают атмосферу» для иммунного ответа. А если более точно, то именно они, синтезируя различные цитокины, направляют иммунный ответ по тому или другому пути.

Поскольку CD4⁺ клетки отвечают за тонкую настройку иммунных реакций, они отличаются крайним разнообразием. На сегодняшний день выделяют по меньшей мере шесть подтипов этих клеток, но не исключено, что к тому моменту, как книга выйдет из печати, их станет еще больше. Лучше других изучены популяции Th1, Th2, Th17. Здесь, к счастью, с аналогиями нет никаких проблем: любому любителю детективов известно, что в крупных городах центральное полицейское управление имеет множество специализированных отделов.

Специалисты из отдела по банковским махинациям не похожи на следователей убийственного отдела, а полицейские, работающими с детьми, — на экспертов-криминалистов. Универсальные детективы вроде Шерлока Холмса хорошо смотрятся в кино, но в наши дни правоохранительная деятельность — это работа узких специалистов.

Запутанную картину взаимодействий между клетками-хелперами не делает яснее тот факт, что по крайней мере часть из них «в пробирке» в присутствии высоких концентраций цитокинов демонстрирует пластичность — способность менять специализацию. Правда, вопрос о том, насколько выражена эта способность в организме при физиологических концентрациях активных веществ, остается открытым.

Разные популяции CD4-клеток направляют разные типы иммунного ответа, о которых мы подробнее поговорим во второй части книги.

Th1 важны для эффективного противовирусного ответа. Они синтезируют интерферон-гамма и интерлейкин 15 — цитокины, активирующие клетки-киллеры.

Th2 играют важную роль в полной активации В-лимфоцитов. Они синтезируют интерлейкин 4, который необходим для деления В-клеток и производства антител.

Th17 направляют воспалительные и аутоиммунные реакции. Главный цитокин, производимый этим типом клеток, — интерлейкин 6.

За синтез цитокинов отвечает транскрипционный фактор, особый для каждого из этих клеточных типов. У Th1 это белок T-bet; у Th2 — GATA3, у Th17 — ROR γ t.

Транскрипционные факторы, ключевые для развития определенного типа клеток, называют еще мастер-регуляторами того или иного клеточного типа.

Отдельную группу CD4⁺ лимфоцитов составляют так называемые регуляторные Т-клетки. Помните, в главе о врожденном иммунитете мы говорили, что правильный иммунный ответ должен вовремя не только начинаться, но и заканчиваться? Это же относится и к приобретенному иммунитету. Сдерживающую роль «надсмотрщиков», следящих за тем, чтобы иммунитет не разбушевался сверх меры, здесь выполняют регуляторные Т-клетки. Именно они гасят избыточную активность Т-киллеров и Т-хелперов.

Первые предположения о том, что среди Т-клеток должны быть не только активирующие, но и прерывающие иммунный ответ, высказывались еще в 1970-х годах. Однако без малого 30 лет эти клетки никак не удавалось выделить. Под микроскопом они ничем не отличались от «нормальных» — Т-хелперов. Эта задача была решена лишь в 2001 году. Но только ли техническое несовершенство научного оборудования стало причиной столь сильного «запаздывания»? Видимо, нет. Большую роль сыграла предубежденность иммунологического сообщества, которое буквально до последнего отказывалось верить результатам японского ученого Симона Сакагучи, потратившего десятки лет на то, чтобы переубедить коллег.

Вот что пишет об этом автор книги «Невероятный иммунитет» Дэниэл Дэвис: «Сейчас кажется странным, что Т-супрессоры так долго не находили места в иммунологии. Когда прогнозы о них оказались отчасти ошибочными, научное сообщество словно выплеснуло вместе с водой и дитя. Ключевая неувязка состояла в том, что тогда еще не сложились методы выделения Т-клеток, иначе их можно было бы изучить подробно. Однако, с моей точки зрения, у этого недоразумения есть другая причина: ученые того времени были скоры на расправу. Теперь-то сложность иммунной системы подсказывает: нельзя ждать, что все толкования любого эксперимента окажутся верными. Мы стали лучше осознавать свою "ограниченную способность правильно понимать любую статью", как выразился Рон Джермен, коллега Шевача из Национального института здравоохранения. Вызревает наше научное знание, а вместе с ним — и психология научного сообщества» [8]. (8. Дэвис Д. М. Невероятный иммунитет. Как работает естественная защита вашего организма. — М.: Гаятри/Livebook, 2019.)

Но ученые тоже люди и могут ошибаться. К счастью, система научного знания выстроена таким образом, что истина в нем рано или поздно торжествует. Именно это и произошло в случае иммуносупрессорных Т-клеток. Однако сам термин «Т-супрессор» был уже изрядно скомпрометирован, и эту популяцию Т-клеток решили назвать Т-регуляторными, или Treg. Т-регуляторные клетки, так же как макрофаги M2, производят иммуносупрессивные цитокины — в данном случае интерлейкин 10 и TGF-бета, но в их распоряжении имеются и более тонкие способы снижать активность других Т-клеток (об этих способах мы поговорим в главе, посвященной раку).

В последние десятилетия ученые установили, что популяция Treg-клеток также неоднородна. В ней присутствуют как «прирожденные» регуляторные клетки, проходящие особый отбор и развитие в тимусе, так и «переобученные», или индуцированные — получившиеся из других типов (Th2, Th17...). Но вы пока об этом забудьте, будем считать, что я вам ничего не говорила. Позже, когда мы начнем разбираться с тем, как реагирует иммунитет на злокачественные опухоли, нам еще придется вернуться к вопросу об этой неоднородности.

Значительные нарушения в работе Т-регуляторных клеток приводят к аутоиммунным заболеваниям. Например, мутация в ключевом транскрипционном факторе этого клеточного типа, FOXP3, у человека вызывает развитие очень редкой и опасной болезни — X-сцепленного синдрома иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX), при котором происходит иммунная атака сразу на несколько органов. Но и небольшая неточность в настройке регуляции иммунного ответа чревата такой серьезной проблемой, как хроническое невынашивание у женщин, когда беременность раз за разом заканчивается выкидышем.

Будучи млекопитающими, мы привыкли считать развитие плода внутри материнского тела чем-то естественным и очевидным. Но с точки зрения нашего иммунитета зачатие — это такое же вторжение чужеродного генетического материала, как и заражение! Половина

генов будущего ребенка унаследована им от отца, и его клетки активно производят чужеродные антигены. Одна из важнейших функций плаценты — органа-посредника между плодом и организмом матери — заключается в том, что она защищает растущего младенца от атаки со стороны материнских иммунных клеток. Однако плацента и сложная система оболочек, изолирующих плод внутри материнского тела, формируются не сразу.

В первые дни и недели после зачатия зародыш фактически беззащитен. К счастью, на помощь ему приходят Т-регуляторные клетки. Сигнальные молекулы привлекают их в половые органы, где Т-клетки формируют самый первый защитный слой вокруг зиготы — оплодотворенной яйцеклетки, внедрившейся в стенку матки. Здесь они подавляют местный иммунный ответ, который может повредить плодному яйцу. Нарушения в системе формирования местной иммунологической толерантности (терпимости к чужому) иногда приводят к тому, что женщина, способная зачать ребенка, не может его выносить. В этом случае рекомендуется проконсультироваться у иммунолога. Использование иммунотерапии, направленной на временное подавление иммунитета (как при пересадке органов), помогает женщинам, чьи выкидыши связаны именно с нарушениями иммунного ответа.

Матка беременной женщины — не единственное место в человеческом теле, где формируются зоны иммунологической толерантности. Аналогичные процессы, как мы увидим дальше, происходят и в других тканях и органах, которые по роду своей деятельности постоянно взаимодействуют с чужеродными агентами. И именно регуляторные клетки во всех этих случаях помогают обуздать местный иммунитет.

Глава 24

АКТИВАЦИЯ Т-КЛЕТОК, ПРЕЗЕНТАЦИЯ АНТИГЕНА, ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ

Учитель не тот, кто учит чему-либо, а тот, кто помогает раскрыть своему ученику то, что ему уже известно.

Пауло Коэльо. Ведьма с Портобелло

Процесс активации Т-клеток в общих чертах похож на активацию В-лимфоцитов и состоит из тех же ключевых этапов: встреча с антигеном, бурное размножение Т-клеток с подходящими TCR, иммунная атака. Однако тот факт, что Т-клетки способны распознавать антигены лишь в составе комплексов МНС, определяет специфические черты инициации этой группы лимфоцитов.

В отличие от В-клеток, которые активируются антигенами напрямую, Т-клеткам для первичной активации нужны «учителя и помощники» — профессиональные антигенпрезентирующие клетки (АПК). К ним относятся В-лимфоциты и макрофаги, но основными АПК, которые активируют Т-клеточный ответ, являются дендритные клетки.

Кажется, я уже упоминала о том, что ученые, придумывая названия для новых объектов и феноменов, не особенно заботятся об удобстве и здравом смысле? Дендритные клетки — не исключение. Их «удачное» название обрело уже несколько поколений студентов запоминать, что дендриты (и аксоны) есть у нейронов, а у дендритных клеток дендритов нет. И вообще, дендриты (и аксоны) — это элементы нервной системы, а дендритные клетки — иммунной. Да, я все еще люблю биологию (как будто у меня есть выбор)...

Дендритные клетки открывали дважды. Впервые их описал в 1868 году немецкий ученый Пауль Лангерганс, который ошибочно принял эти клетки за нервные окончания с

древовидными (дендритными) отростками. Повторное их открытие произошло более чем 100 лет спустя. В 1973 году Ральф Стайнман не только описал причудливые клетки со множеством отростков, похожих на щупальца медузы, но и установил их принадлежность к иммунной системе. Впрочем, имя Лангерганса все же осталось в иммунологии: крупные дендритные клетки кожи по-прежнему называются клетками Лангерганса. Внимание! Кожные клетки Лангерганса не имеют ничего общего с островками Лангерганса, которые находятся в поджелудочной железе и отвечают за выработку инсулина. Просто Пауль Лангерганс был продуктивным исследователем и успел отметить в разных разделах анатомической науки... О том, как со всеми этими «лангергансами» придется разбираться школьникам и студентам следующих поколений, понятно дело, он не задумывался. Великим умам чужды подобные мелочные заботы.

С открытием дендритных клеток связана еще одна, но уже грустная история. Ральф Стайнман был третьим лауреатом «скандального Нобеля» 2011 года. К сожалению, в его случае «награда нашла героя» слишком поздно. Когда представители Нобелевского комитета позвонили Стайнману, чтобы сообщить радостную весть, его жена сказала им, что ученый скончался накануне. Хотя по правилам Нобелевская премия не присуждается посмертно, для данного случая комитет сделал исключение. Рудольфа Стаймана чествовали в 2011 году в Стокгольме, но, к сожалению, уже посмертно. Хотя он сделал свое открытие еще в 1970-е годы (на 20 лет раньше работ Жюля Хоффмана и Брюса Бётлера!), на то чтобы оценить его по заслугам, ученому миру понадобилось почти 40 лет. Непростительно долгая и несправедливая отсрочка.

Почему именно дендритные клетки, а не, скажем, макрофаги так важны для активации Т-клеток? Потому что они являются настоящими рекордсменами по производству комплексов МНС, а форма клетки — со множеством отростков — позволяет одной дендритной клетке взаимодействовать сразу со множеством Т-клеток, что делает процесс активации более быстрым и эффективным. Кроме того, одновременно с презентацией антигена дендритные клетки синтезируют дополнительные ко-стимулирующие молекулы.

С активацией Т-клеток все тоже не так однозначно. Фактически она происходит несколько раз. Первый раз в лимфатических узлах, когда наивная, «необученная» Т-клетка встречается с дендритной клеткой, несущей чужеродный антиген, и начинает интенсивно делиться. Второй и последующие разы Т-клетки активируются уже в месте иммунного ответа после встречи с зараженными клетками, несущими соответствующие антигены. К сожалению, даже в научных статьях не всегда понятно, о первичной или вторичной активации лимфоцитов идет речь. Это порождает определенную неразбериху, поскольку оба процесса, хотя и сходны в общих чертах, различаются в деталях.

Чтобы избежать этой двусмысленности, мы будем использовать слово «прайминг» для обозначения первичной активации Т-клеток в лимфатических узлах, а слово «активация» оставим для описания взаимодействия Т-клеток с их мишенями непосредственно в зоне иммунного ответа. Кстати, словосочетание «наивная Т-клетка», использованное в предыдущем абзаце, — это не поэтическая вольность автора, а строгий научный термин. Именно так — *naïve T-cells* — эти клетки называются в иммунологической литературе (В-клетки также считаются наивными до встречи с антигеном). Не правда ли, знакомство с научной терминологией очень увлекательно?

Вернемся к нашей полицейской аналогии. Прайминг Т-клетки в лимфатическом узле — это что-то вроде предъявления портрета преступника патрульным в участке, чтобы они были настороже. До этого он мог хоть каждый день ходить мимо полицейского участка, и стражи порядка не обращали на него ни малейшего внимания. Но теперь, когда следователь

(дендритная клетка) показал патрульным (Т-клеткам) фоторобот преступника, они будут гораздо внимательнее к прохожим на улицах города.

Вторичная активация Т-клетки в зоне иммунного ответа — это реакция прямого действия: полицейский заметил возможного преступника в толпе и бросился к нему, вытаскивая пистолет из кобуры. Как-то примерно так.

Тему активации Т-клеток клетками-мишенями мы уже слегка затронули в главе о Т-киллерах и Т-хелперах, так что здесь остановимся подробнее на прайминге. Начнем с ключевого вопроса: а как, собственно, в дендритной клетке оказывается чужеродный белок? Ответ простой: она его съедает. Дендритные клетки, так же как и макрофаги, относятся к фагоцитам. Оказавшись в месте инфекции, они поедают остатки умерших клеток, вирусные частицы, бактериальные клетки и прочее добро. После этого протеасомы аккуратно рубят чужеродные белки на пептидные фрагменты и выставляют их на поверхности дендритной клетки. Здесь они, как и собственные белки клетки, доступны для опознания соответствующими Т-лимфоцитами.

Однако, учитывая, как немного дендритных клеток первоначально в зоне заражения и как немного в организме наивных Т-клеток с подходящими TCR, шансов случайно встретиться у них мало. К счастью, у иммунных клеток имеются специальные места для встреч, а именно — лимфатические узлы. Как пишет о них американский популяризатор науки Чарльз Гребер, «лимфатические узлы — это что-то вроде кафе "У Рика" из фильма "Касабланка": и хорошие, и плохие парни — все ходят сюда» [9]. (9. Гребер Чарльз. Открытие. — М.: Бомбора, 2020.)

Так что, вдоволь наевшись разнообразных антигенов в зоне заражения, дендритная клетка отправляется в ближайший лимфатический узел и ждет там, когда появятся подходящие лимфоциты. В среднем от момента активации врожденного иммунитета до прайминга Т-клеток в лимфоузлах проходит один-два дня.

Первоначально считалось, что для прайминга достаточно взаимодействия TCR и антигена, как в случае вторичной активации. Но оказалось, для того чтобы «разбудить» наивную Т-клетку, одного сигнального пути недостаточно — необходимы согласованные действия нескольких разных молекул. В чем смысл такой сложной системы? По-видимому, в том, чтобы не допустить случайной или слишком сильной активации Т-клеточного ответа. Сегодня считается, что для успешного прайминга нужна поддержка активации TCR (сигнал 1) разнообразными лигандами, которые играют в этом сложном процессе роль костимулирующих молекул (сигнал 2), а также подходящим цитокиновым фоном (иногда его называют сигналом 3).

Получив все необходимые сигналы, Т-клетки начинают производить большое количество интерлейкина 2, а этот цитокин, в свою очередь, подает им сигнал к делению. Размножившись в достаточном количестве, Т-клетки мигрируют из лимфоузлов в инфицированный участок и там уже выступают каждая в своем амплуа: киллеры — убивают, хелперы — помогают.

Глава 25 ПЛОХИЕ ПАРНИ

Мориарти — Холмсу: «В каждой сказке должен быть старый добрый злодей. Без меня ты — ничто».

Сериал «Шерлок»

Теперь, когда мы достаточно близко познакомились с положительными персонажами полицейской истории, надо сказать несколько слов и о плохих парнях, которым они противостоят. Потому что настало время признать: на самом деле наш «иммунный детектив» не совсем вписывается в жанр полицейского кино. Учитывая разницу в размерах иммунных клеток и тех, кого они атакуют, он иногда больше похож на фантастический боевик, в котором маленький герой в одиночку побеждает гигантское чудовище из преисподней. Не уверена, что смогу подобрать подходящее название для описания столь экзотической смеси жанров... Возможно, у вас будут какие-то идеи?

Рисунок «Паразиты» или «Блезнетворные организмы» в школьном учебнике, где на одном развороте изображены какой-нибудь известный вирус (например, гриппа или ВИЧ), колония бактерий (скажем, стафилококка), одноклеточный паразит (малярийный плазмодий) и пара-тройка паразитических червей, невольно создает у читателя ложное представление об относительных размерах этих организмов. Люди, конечно, знают, что бактерии меньше человеческих клеток, а вирусы еще меньше бактерий, но большинство не понимают, насколько они меньше. Объединяя множество паразитов устаревшим термином «микробы», мы сваливаем в одну кучу организмы, совершенно непохожие своими размерами и строением.

Всем известна басня Крылова о Моське и слоне и иллюстрация к ней: крошечная шавка путается в ногах у огромного экзотического зверя. Примерно так выглядит соотношение размеров клетки человеческого организма и бактерии (только бактерии, в отличие от Моськи, редко атакуют по одной). А чтобы понять, как соотносится с ними размер вирусов, представьте себе блоху у Моськи на загривке. Впечатление станет еще более сильным, если мы добавим многоклеточных паразитических червей или грибы, вызывающие микозы. Каждый такой паразит состоит из сотен и тысяч клеток, по размеру сопоставимых с человеческими. Кинг-Конг рядом со слоном — вот единственное сравнение, которое приходит мне в голову в этом случае...

Мы начали книгу с метафоры: зараженное тело — город, в котором бесчинствуют преступники. Настало время ее уточнить. Если представить человеческое тело как мегаполис вроде Готэма или Нью-Йорка, то центр его в данный момент крушит Годзилла, в бедных районах бегают стаи крыс, над заливом висит облако малярийных комаров, на окраины забегают бешеные собаки, а преступные банды пытаются установить на улицах свои порядки... Невеселая картина, не правда ли? Но она достаточно точно описывает апокалипсис, регулярно происходящий в среднестатистическом человеческом теле.

Обычный летний день: проехал в метро — вдохнул вирус гриппа; прогулялся по парку — нюхнул аллергенной пылицы; с немых фруктов, захваченных множеством рук, прихватил пару десятков видов болезнетворных бактерий, а с ручки входной двери — споры грибка и яйца гельминтов... Теоретически каждый день в этом далеком от стерильности мире может стать для нас последним. К счастью, этого не происходит, ведь иммунная система всегда на страже.



Рис. 21. Первичная активация (прайминг) наивных Т-лимфоцитов, которая происходит в лимфатических узлах. После активации Т-клетки начинают активно делиться, а затем отправляются к месту воспаления

Паразиты, атакующие наш организм, различаются не только размерами, но и стратегиями. Одним, как холерному вибриону или вирусу Эбола, плевать, останемся ли мы жить после встречи с ними. Другие, хоть и доставляют определенные неудобства, не столь безжалостны. Возьмем для сравнения такие разные группы наших естественных врагов, как болезнетворные вирусы и паразитические черви.

Вирусы делают ставку на быстрое размножение. У них есть возможность подавления врожденного иммунитета, а пока адаптивный активируется, они уже успевают размножиться за счет наших ресурсов и передать инфекцию дальше. Паразитические черви не могут позволить себе такой молниеносной атаки хотя бы потому, что скорость их размножения гораздо ниже. Как правило, им требуется от нескольких дней до нескольких недель, а то и месяцев, чтобы достигнуть половой зрелости в организме окончательного хозяина. Поэтому

им приходится вести себя деликатней и стараться лишний раз не раздражать иммунную систему, используя разнообразные обходные маневры, чтобы закрепиться в организме.

Если провести аналогию с преступной деятельностью, то вирусы ведут себя как налетчики, чья задача — напугать сотрудников банка, как можно быстрее забрать из сейфа наличные и убежать, пока полиция не спохватилась. Паразитический червь, напротив, похож на мошенника, который устраивается в банк на работу для того, чтобы регулярно, не привлекая внимания, снимать со счетов клиентов небольшие суммы и обеспечить себе, возможно, не столь впечатляющий, зато более стабильный доход. Понятно, что тактика, которую используют два эти типа преступников, будет существенно различаться.

Что же касается бактерий, то они могут идти любым путем. Те из них, что вызывают острые инфекционные заболевания, в этом смысле скорее ближе к вирусам, но есть в нашем организме и множество бактерий-симбионтов, умело прячущихся от иммунных атак. Все эти бактерии, образующие уникальное для каждого организма сообщество — микробиом, играют настолько важную роль в созревании и настройке иммунной системы, что им будет посвящена отдельная глава.

Не следует также забывать, что кроме атаки извне организму грозят и внутренние враги — раковые клетки, во многом неотличимые от нормальных здоровых клеток организма. Опознать и обезвредить их — отдельная и сложнейшая задача для лейкоцитов.

Легко понять, что борьба со столь различными противниками требует различных тактик и стратегий. Не существует одного-единственного универсального иммунного ответа организма на все случаи жизни. Используя одни и те же типы лейкоцитов, организм по-разному выстраивает защиту против разных агентов. Об этих разных сценариях иммунной защиты и их нарушениях мы и будем говорить во второй части книги.

ЧАСТЬ 2 СЦЕНАРИИ И СЮЖЕТЫ

Глава 26

КАНОНИЧЕСКИЙ СЮЖЕТ — ИСТОРИЯ С ХЕППИ-ЭНДОМ

Стало быть, добро-то

Посильнее зла.

Евгений Лукин

В любом киножанре существует базовый (канонический) сюжет. Для полицейского кино это, разумеется, история «хорошие парни против плохих». Если плохие парни творят зло явно — тогда это скорее боевик, если же тайно — история больше похожа на детектив. Хорошие полицейские ловят плохих парней, а попутно с переменным успехом пытаются предотвратить зло. В ходе этой борьбы они сгоряча порой разносят пару-тройку кварталов и обрушивают какой-нибудь небоскреб, но никто не жалуется. В фильме про хороших копов победителей не судят. А победитель, надо сказать, очевиден практически с первых кадров, но ценителей жанра это не расхолаживает: всегда хочется посмотреть, как именно он победит мафиози, поахат над сценами виртуозных драк и погонь... На оригинальность такие фильмы не претендуют, зато их легко разбирать, выделяя ключевые элементы драматургии и режиссуры, не столь очевидные в более сложных киноисториях. Поэтому фильмы категории В любят преподаватели киношкол. Герой узнал о гибели друга — завязка,

герой победил злодея — развязка. Герой близок к победе, но злодей ускользает в последний момент — перипетия.

В иммунологии таким «базовым сюжетом» является успешный иммунный ответ организма на обычные вирусные инфекции. Те самые, о которых в быту говорят: «Ребенок какой-то вирус подхватил на прошлой неделе, пришлось на несколько дней дома оставить, но теперь уже как огурчик». Не станем и мы нарушать эту традицию и начнем с того, что рассмотрим, как развивается иммунный ответ при «простых» вирусных инфекциях верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Простуды и расстройства кишечника — неприятные, но обычно не слишком опасные спутники человека на протяжении всей его жизни.

Вирусы поражают самые разные органы — от печени (гепатит) до головного мозга (бешенство). Но до большинства из них еще надо добраться, а дыхательные и пищеварительные пути постоянно соприкасаются с внешней средой через воздух и пищу. Ну а где внешняя среда, там и инфекционные агенты — вирусы, бактерии, грибы, которым приходится противостоять.

Впрочем, надо сказать, что пищеварительная система, к счастью для нас, неплохо защищена от вторжений в силу своих функциональных особенностей. Агрессивная (кислая) среда желудка и активные белки-ферменты, действующие в ЖКТ, переваривают не только пищу, но и большинство вредоносных микробов. Кроме того, важную функцию механической защиты в кишечнике выполняет слизь. У взрослых людей, соблюдающих элементарные правила гигиены, инфекции ЖКТ встречаются редко, а вот у детей лет до шести-семи такие заболевания случаются, увы, регулярно. Незрелая пищеварительная система ребенка в первые годы жизни плохо противостоит непрошеным вторжениям. Это нормальный, хотя и не слишком приятный этап взросления, через который абсолютное большинство людей проходит без вреда для себя.

Совсем другое дело — нежные ткани дыхательных путей, особенно легочные пузырьки-альвеолы. Они по определению не могут быть толстыми и грубыми — это затруднило бы газообмен между дыхательной и кровеносной системами. Хотя в ходе эволюции здесь появились дополнительные механизмы защиты (о них дальше), дыхательная система по-прежнему самая беззащитная в нашем организме, и даже записные здоровяки нет-нет да подхватывают острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ).

Как же отвечает наш организм на подобные вторжения? Первой линией обороны является слизь, которую обильно синтезируют клетки носоглотки. Да-да, те самые ненавистные сопли принимают на себя первый удар и стараются удержать инфекцию в верхних дыхательных путях. В отношении заболеваний органов дыхания действует правило: чем глубже прошла инфекция — тем хуже прогноз. Насморк (по-умному — ринит) не несет практически никакой опасности для организма, хотя спать с заложенным или «текущим» носом — удовольствие сильно ниже среднего. Но тот же самый вирус, достигший бронхов (бронхит) или тем более легких (пневмония), представляет уже серьезную опасность для здоровья. Так что первая задача защитных систем организма — не допустить проникновения вируса вглубь дыхательной системы.

Защита, которую обеспечивает органам дыхания слизь, называется мукозальным иммунитетом. Эта вязкая субстанция не просто физически задерживает вирусные частицы. В слизистых оболочках органов дыхания присутствует множество В-лимфоцитов, производящих большое количество IgA к самым разным антигенам. Таким образом, если организм уже встречался с подобной инфекцией, вирусные частицы будут практически

мгновенно нейтрализованы антителами и не смогут вызвать болезнь.

Вирусы — внутриклеточные паразиты. Чтобы проникнуть внутрь клетки, им необходимо как-то за нее «зацепиться». Для этого на поверхности вирусных частиц есть специальные белки — своего рода отмычки, помогающие незаконно проникнуть в клетки определенного типа. У вируса гриппа, например, эту роль играет белок гемагглютинин. Он способен связываться с рецепторами, в состав которых входит сиаловая кислота, и таким образом сначала налипает на клетки дыхательных путей, а затем проникает в них.

Внутри клетки вирус использует ее ресурсы для того, чтобы наштамповать множество собственных копий. Когда этот процесс завершается, клетка разрушается, и тысячи новых вирусных частиц выходят наружу. Они тут же налипают на ближайшие подходящие клетки, и цикл повторяется снова, и снова, и снова... Пока на пути у инфекции не встанет иммунная система.

Общая схема иммунного ответа после внедрения вируса в клетку состоит из двух последовательных этапов. Первый из них — это быстрая, в течение нескольких часов, активация клеток врожденного иммунитета (макрофагов, дендритных клеток, естественных киллеров). Второй — отсроченная, в течение пяти-семи дней, активация адаптивного иммунитета. Однако в случае респираторных инфекций имеется дополнительный уровень защиты. Дело в том, что клетки дыхательного эпителия в ответ на вирусное вторжение способны сами синтезировать противовирусные белки интерфероны, о которых мы говорили в главе, посвященной цитокинам. Таким образом, эпителиальные клетки могут сами инициировать иммунный ответ, не дожидаясь, пока иммунные клетки «узнают», что произошло заражение. Эта суперспособность клеток дыхательной системы дает защитным силам организма небольшой, но важный выигрыш во времени в самом начале болезни.

Инфицированные клетки становятся фабрикой по производству вирусов, выпуская новые и новые порции вирусных частиц, но одновременно они начинают синтезировать интерфероны разных типов, чтобы предупредить об опасности окружающие клетки и ткани. Так самоотверженный заложник, вместо того чтобы вести себя тихо, как требуют преступники, приставившие к его спине пистолет, кричит, предупреждая окружающих об опасности. Выжить он не рассчитывает, но надеется, что спасет жизнь кому-то другому.

Интерфероны на местном уровне производят двойной эффект. Во-первых, они делают соседние клетки менее восприимчивыми к вирусу, поскольку интерфероновый сигнал блокирует механизмы, позволяющие вирусу размножаться в клетке хозяина. Во-вторых, эти молекулы активируют ближайшие иммунные клетки — макрофаги и дендритные клетки, которые быстро уничтожают вирусные частицы, высвободившиеся из пораженной клетки. В идеальном случае на этой стадии все и заканчивается: вирусная инфекция не успевает развиваться и не оставляет никаких видимых следов. Именно так — быстро и эффективно — организм справляется с вирусами-одиночками, попадающими в наши легкие с каждым вдохом.

Однако интерфероновый сигнал чрезвычайно важен и в том случае, когда первая порция вирусов оказалась велика, они поразили одновременно много клеток и местного иммунного ответа недостаточно, чтобы справиться с нашествием. В присутствии интерферона размножение вируса замедляется, а клеткам врожденного и приобретенного иммунитета посылается сигнал SOS, чтобы они перешли в активное состояние и были наготове, когда инфицированные клетки начнут массово разрушаться и в организм хлынет поток вирусных частиц.

Фрагменты разрушенных инфицированных клеток поглощаются макрофагами и дендритными клетками. Вирусные компоненты распознаются толл-подобными рецепторами, которые сигнализируют о появлении чужеродных агентов внутри организма. На этой стадии происходит полная активация врожденного иммунитета. Но, если иммунные клетки были уже предупреждены интерфероновым сигналом, эта активация происходит быстрее и эффективнее, поскольку между сигнальными путями воспалительных цитокинов (к которым, напомним, относятся и интерфероны) и рецепторов TLR существует синергия — взаимное усиление. Макрофаги и дендритные клетки подхватывают эстафету производства интерферонов и других цитокинов у эпителиальных клеток и многократно усиливают этот сигнал. Однако проблема врожденного иммунного ответа заключается в том, что для уничтожения инфицированных клеток ему приходится «бить по площадям», разрушая и здоровые ткани. Пока речь идет о десятках или даже сотнях клеток, это не опасно, но, если инфицированная область велика, такое лекарство может оказаться хуже болезни. Поэтому, если врожденный иммунитет не может в течение одного-трех дней справиться с вирусом, в дело включается более специфический и безопасный адаптивный иммунитет (Л-клетки), а активность макрофагов и других М-клеток, напротив, начинает плавно снижаться.

Таким образом, большинство пациентов с обычной (неосложненной) ОРВИ делятся на две группы. К первой можно отнести счастливчиков, которые болеют два-три дня, «выезжая» на врожденном иммунитете; ко второй — тех, у кого облегчение наступает через семь-девять дней, после того как подключится адаптивный иммунитет. Внимание! ОРВИ, которой болеют дольше, — это неправильная ОРВИ: вероятно, к ней присоединилась бактериальная инфекция, а значит, необходимо обратиться к врачу. То же самое относится и к кишечным инфекциям. Расстройство кишечника, вызванное вирусами, проходит за несколько дней, но понос, длящийся более недели, почти наверняка имеет невирусную природу и требует лечения антибактериальными препаратами.

Подключение адаптивного иммунитета происходит по уже знакомому нам плану: Т-киллеры прицельно уничтожают зараженные клетки, Т-хелперы первого типа (Th1) синтезируют цитокины. Активация В-клеток закрепляет победу. Антитела облепляют ускользнувшие вирусные частицы и делают их видимыми для макрофагов. Человек выздоравливает, хотя порой ему требуется еще пара недель, чтобы полностью прийти в себя: организму нужно залечить нанесенные вирусом повреждения. Хорошие парни радуются победе и отправляются в ближайший бар, то есть, простите, в лимфатический узел, чтобы отпраздновать это дело в дружеской компании.

Именно так — более или менее стремительным хеппи-эндом — заканчивается большинство наших встреч с вирусами. Большинство, но, увы, не все. Базовая схема иммунного ответа — это история с хорошим концом. Будь все истории, связанные с защитными силами нашего организма, такими, нам бы, пожалуй, и вовсе не понадобилась наука иммунология. Но истории случаются всякие. Естественный отбор — великий драматург, и в следующих главах мы с вами познакомимся со множеством вариаций правильного и патологического иммунного ответа. Однако и в самых замысловатых случаях будут обнаруживаться одни и те же принципы: от врожденного иммунитета — к приобретенному, от местной реакции — к общему иммунному ответу на уровне всего организма.

Запомни сам и расскажи другим



Неосложненные вирусные инфекции называются так потому, что в большинстве случаев проходят сами и не требуют лечения. Однако есть несколько важных моментов, о которых необходимо помнить.

Инфекция, которая легко проходит у 95 и даже 99% людей, может оказаться совсем не столь легкой для остальных 1–5%, ведь индивидуальной чувствительности никто не отменял.

Кроме того, на ранней стадии вирусные и бактериальные инфекции могут давать сходные симптомы, так что лучше проявить излишнюю бдительность, чем запустить болезнь.

Эпидемия коронавирусной инфекции (о ней мы будем говорить дальше) обратила внимание специалистов на то, что переход незначительной простуды в тяжелейшую пневмонию, сопровождающуюся сердечной и легочной недостаточностью, может происходить практически бессимптомно. Чтобы вовремя заметить столь опасное превращение, в доме нужно иметь пульсоксиметр. Этот компактный и относительно недорогой прибор позволяет контролировать насыщенность крови кислородом. Если она опускается ниже рекомендованных значений, необходимо немедленно обратиться в больницу, даже если вы не чувствуете ничего, кроме легкой усталости. Дефицит кислорода — очень опасное состояние!

Частое осложнение при ОРВИ и особенно при кишечных инфекциях — обезвоживание. Важно понимать, что с потом и диареей организм теряет не только воду, но и жизненно важные соли калия и натрия. Так что утолять жажду желательно не просто водой, а специальными напитками, содержащими сбалансированный набор солей (регидроном и его аналогами). Если же, несмотря ни на что, признаки обезвоживания нарастают, необходимо немедленно обратиться в больницу. Стремительное развитие обезвоживания не оставляет организму шанса успеть выработать иммунный ответ — в таком состоянии больному могут понадобиться капельницы и другие манипуляции, позволяющие удерживать жидкость. Признаки тяжелого обезвоживания: бледная вялая кожа, пониженное давление, запавшие глаза, повышенный пульс и другие. Особенно опасно такое состояние для маленьких детей.

Глава 27

ИММУННАЯ ПАМЯТЬ И ВАКЦИНАЦИЯ

Я не злопамятный — я просто злой, и память у меня хорошая.

Народное

У большинства молодых родителей бывает период, когда возникает ощущение, что нормальная жизнь закончилась, дальше будут только больничные. Сопли, поносы, одна простуда, за нею тут же другая, отит, фарингит, воспаление легких... Обычно это время приходится на дошкольный период, но у некоторых детей оно длится чуть ли не до средней школы. До появления современных методов профилактики и лечения именно на дошкольный возраст приходился максимум детской смертности. В конце XIX — начале XX века в Российской империи число умерших в возрасте до пяти лет составляло больше половины от общего количества умерших. Сейчас до такой трагедии дело доходит редко, но несколько лет и ребенку, и окружающим приходится нелегко. Мамы и папы, подменяя друг друга, выбиваются из сил, пытаясь хоть как-то совместить работу сиделкой при больном чаде с работой как таковой. И вдруг как по мановению волшебной палочки этот кошмар

заканчивается. Нет, ребенок не перестает болеть совсем, два-три больничных в году родителям приходится брать, но он перестает болеть непрерывно. Говорят, что ребенок «перерос». В чем же суть этого волшебного изменения?

Она заключается в особом свойстве адаптивного иммунитета — иммунной памяти, благодаря которой повторная встреча с большинством инфекций протекает гораздо легче, чем первая. А поскольку число болезнетворных микроорганизмов, циркулирующих в той или иной человеческой популяции (например, в большом городе), хоть и велико, но конечно, то рано или поздно организм встречается с ними всеми и научается им противостоять. Эта особенность является одним из важнейших эволюционных достижений позвоночных животных и одним из факторов их долголетия.

Собственно, именно с наблюдения за этим феноменом и началась иммунология как практическая наука. Люди издавна заметили, что многими опасными заболеваниями, как правило, не болевают повторно. Так что 200–300 лет назад рябое от перенесенной в детстве черной оспы лицо жениха родню невесты не пугало, а обнадеживало: один раз выжил — больше не заболеет. Также было известно, что женщины, занятые уходом за коровами и дойкой, редко болеют оспой, а если и болеют, то легко. Дело в том, что коровья оспа похожа на черную, но она гораздо менее опасна, и люди, переболевшие первой болезнью, «бонусом» получали защиту от второй. Сопоставив эти два факта, английский врач и ученый Эдвард Дженнер, живший в конце XVIII века, предложил организовать массовое заражение людей коровьей оспой с тем, чтобы защитить их от человеческой.

И метод сработал! Вскоре заболеваемость черной оспой в Европе пошла на убыль, хотя окончательно болезнь удалось победить лишь в XX веке. Поэтому именно Дженнера во многих учебниках называют отцом иммунологии. Но, на мой взгляд, этого титула в большей степени заслуживает все-таки Луи Пастер, разработавший научные основы вакцинации и создавший вакцины от таких болезней, от которых природной защиты не существует. Однако Дженнер, безусловно, может считаться отцом массовой вакцинации. Таким образом, уже в XVIII–XIX веках было понятно, что организм как-то запоминает перенесенные инфекции (по крайней мере, некоторые из них), но клеточные механизмы этого явления установили лишь в конце XX века.

Тогда выяснилось, что «памятью» обладают не все иммунные клетки, а лишь Т- и В-лимфоциты. Для макрофагов и других клеток врожденного иммунитета каждая встреча с инфекцией проходит «как в первый раз», а вот система приобретенного иммунитета и впрямь позволяет нашему организму учиться на своих ошибках. Каким же образом адаптивный иммунитет запоминает инфекции?

Оказывается, далеко не все В-клетки и Т-клетки после активации отправляются прямиком на бой с инфекцией, часть «новобранцев» организм придерживает в резерве — это так называемые клетки памяти. По своим характеристикам они находятся как бы между наивными и полностью активными, эффекторными, лимфоцитами. Дело в том, что с момента полной активации для Т-клеток и В-клеток, производящих антитела, начинается своего рода обратный отсчет — ведь иммунный ответ должен вовремя не только начаться, но и закончиться. Поэтому эффекторные лимфоциты живут недолго и, выполнив свою задачу, совершают харакири... то есть, простите, запускают апоптоз. Другое дело — клетки памяти. Они способны сохраняться в организме месяцами, а в некоторых случаях и годами, надежно защищая его от повторного заражения или, во всяком случае, тяжелого течения болезни.

За счет чего это происходит? Как видно из схемы формирования первичного иммунного ответа, организму требуется семь-девять дней, чтобы запустить адаптивный

ответ.

Если клетки памяти уже существуют, срок сокращается до двух-трех дней. Это объясняется тремя причинами. Во-первых, клеток памяти гораздо больше, чем наивных иммунных клеток, а значит, им требуется меньше циклов деления, чтобы наработать клеточную массу, необходимую для эффективной атаки. Во-вторых, при вторичной иммунной реакции Т- и В-клетки активируются одинаково быстро, стадия запаздывания В-клеточного ответа отсутствует. И, наконец, в-третьих, клетки памяти в отличие от наивных клеток уже имеют на своей поверхности некоторые белки для активации, а значит, этот процесс требует меньше времени и межклеточных взаимодействий, чем прайминг. В начале болезни каждый день на счету. Быстрое развитие адаптивного иммунного ответа гасит инфекцию в зародыше, и человек даже не замечает, что вновь с ней повстречался. Хотя если сделать тест на специфические иммуноглобулины, то легко обнаружить что уровень их в какой-то момент подскочил.

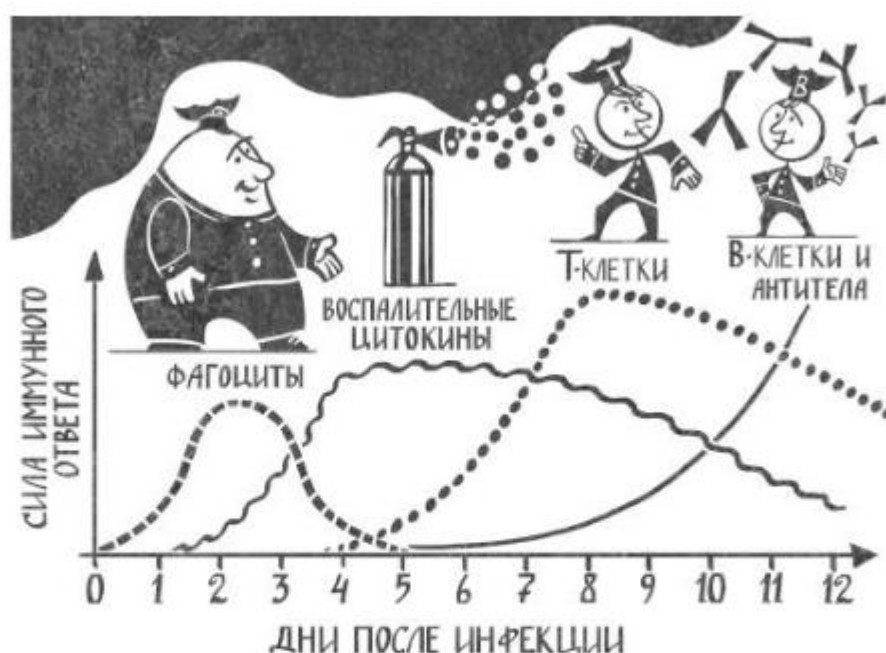


Рис. 22. Развитие первичного иммунного ответа при вирусной инфекции. В норме разные типы иммунного ответа (врожденный, Т-клеточный, В-клеточный) идут «волнами», с одной стороны, дополняя и усиливая друг друга, с другой — своевременно затухая, чтобы не разрушить организм

При чем тут вакцинация? Да при том, что для того, чтобы вызвать первичный иммунный ответ, организму не обязательно встречаться с полноценной болезнетворной версией вируса или бактерии. Ведь, как мы уже знаем, иммунный ответ вырабатывается не на целую вирусную или бактериальную частицу, а на отдельные фрагменты ее белков. Убитый, а то и вовсе «разобранный на кусочки» вирус является таким же качественным источником антигенов, но при этом практически не вредит организму. В некоторых случаях для выработки иммунитета можно обойтись и вовсе отдельными вирусными белками. Так, большинство вакцин против коронавируса используют в качестве антигена его S-белок.

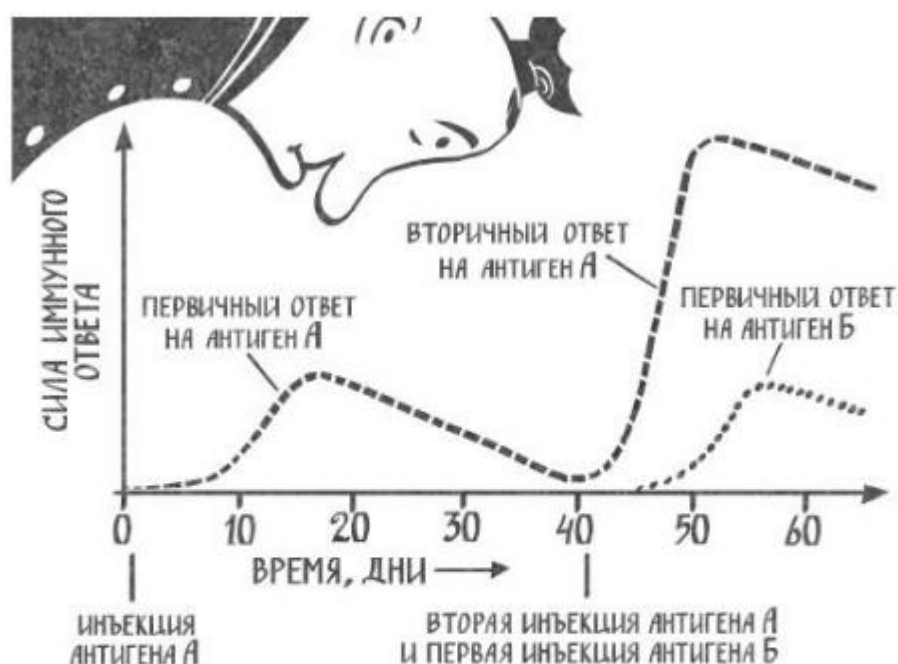


Рис. 23. Динамика развития вторичного иммунного ответа. После первичного инфицирования или вакцинации вторичный иммунный ответ на уже знакомый организму антиген развивается гораздо быстрее и эффективнее за счет клеток памяти

Вакцина — это своего рода тренировочная инфекция, на примере которой организм учится предупреждать настоящее вторжение.

Однако метафору «учебная тревога» не стоит понимать слишком буквально. Во время кампании вакцинации против ковида я с некоторым изумлением обнаружила: многие люди думают, что привиться — значит переболеть в легкой форме, и боятся заразить родственников. После прививки вакциной на основе убитых вирусов и их фрагментов заболеть, а значит, и заразить нельзя! Вакцины же из живых и ослабленных вирусов сейчас практически не применяют. Единственное исключение — полиомиелит, и то лишь потому, что многолетние попытки создать другие формы вакцины от этой страшной болезни пока не увенчались успехом.

В настоящее время фармацевтические компании производят целый спектр вакцин — от традиционных, на основе целых вирусных частиц, до новаторских, использующих лишь отдельные фрагменты белков, вирусов и бактерий. Что можно сказать об этих разновидностях?

Теоретически вакцины на основе целых вирусных частиц вызывают более мощный иммунный ответ, но и значительное количество побочных эффектов, а субъединичные вакцины действуют мягче. На практике же каждая инфекция требует индивидуального подхода. Мы подробнее остановимся на этом вопросе, говоря о «гонке вакцин» против COVID-19.

Вакцинация совершенно изменила не только человеческую жизнь, но и промышленное животноводство. Массовый падеж скота, бывший бичом сельского хозяйства веками, теперь встречается очень редко. Вакцины защищают от болезней не только нас, но и наших

питомцев. Многие истории, подобные тем, что описаны Джеймсом Хэрриотом в его записках ветеринара [10], остались в прошлом: болезни, доставлявшие столько страданий животным и их хозяевам, побеждены антибиотиками и вакцинами. (10. Хэрриот Дж. О всех созданиях — больших и малых. — СПб.: Азбука, 2022.)

Как долго сохраняются клетки памяти после перенесенного заболевания или прививки? От нескольких месяцев до нескольких десятков лет, и, к сожалению, мы до сих пор не вполне понимаем, почему иммунитет к одним типам инфекций оказывается более долгоиграющим, чем к другим. Поэтому стандартом профилактики большинства опасных заболеваний (дифтерии, коклюша, столбняка и других) является регулярная ревакцинация.

Глава 28

В ФОРМАТЕ СЕРИАЛА — ИСТОРИЯ С ВАРИАЦИЯМИ

Формат телесериала предполагает, что он прерывается рекламными точками. Для того чтобы во время рекламы не терять зрителей, вам нужна структура, при которой перед рекламой все время будет происходить что-то очень интересное.

Энциклопедия начинающего сценариста

Простая история с хеппи-эндом хороша для полнометражного фильма на полтора-два часа. Сериальный формат требует более заковыристых историй, где в каждой серии будут всплывать все новые и новые подробности, а хорошие и плохие копы станут время от времени меняться местами, да так, что в конце энного сезона мало кто сможет вспомнить, с чего все началось.

Эпидемия коронавирусной инфекции, вспыхнувшая зимой 2019 года в Китае, — это, безусловно, иммунологическая история сериального формата. И сейчас, летом 2021 года, когда я пишу эту главу, новости о распространении штамма дельта не оставляют ни малейших сомнений в том, что шоу продлили еще по меньшей мере на один сезон.

У этой версии сериала «Корона» были даже пилотные выпуски, как у настоящего телепродукта. К сожалению, ни короткая эпидемия SARS-1 [11] (11. SARS-CoV, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (severe acute respiratory syndrome), или «пурпурную смерть», впервые выявлен в Китае в ноябре 2002 года. Эпидемия 2002–2003 годов охватила более 8 тысяч человек, из них 774 случая оказались смертельными. С 2004 года новых случаев заражения зарегистрировано не было.) в 2002 году, ни маленькая, но смертоносная вспышка MERS [12] (12. MERS-CoV, вызывающий ближневосточный респираторный синдром (Middle East respiratory syndrome), идентифицирован в Саудовской Аравии в 2012 году. Последняя крупная вспышка заболевания произошла в Республике Корея в 2015 году, куда вирус завезли с Ближнего Востока — из Кувейта. На 1 июня 2015 года было зарегистрировано 1154 подтвержденных случая заболевания и не менее 431 случая летального исхода, связанного с заражением этим коронавирусом.) в 2012-м не получили достаточного научного и общественного резонанса. Человечество упустило шанс сработать на опережение коронавирусных инфекций, так что пандемии раньше или позже было, по-видимому, не избежать.

Писать о COVID-19 очень просто и одновременно очень сложно. Этот вирус стал абсолютным рекордсменом по числу научных публикаций, но это не облегчает написание краткого популярного обзора — скорее, наоборот, затрудняет. По-хорошему, актуальной научной информации полагается отстояться по крайней мере несколько лет, прежде чем дойти до массового читателя. В противном случае из полужнания рождаются нездоровые сенсации.

В вале публикаций об иммунном ответе при COVID-19 многие результаты наверняка не удастся подтвердить позднейшими исследованиями, многие гипотезы будут отвергнуты

или уточнены — это нормальный путь развития науки. Однако читателя-неспециалиста могут смутить такие расхождения. «Вы сами-то, ученые, знаете, о чем говорите?!» — возмутится он и будет прав. Пока мы многого не знаем, ведь формирование достоверного научного знания — процесс небыстрый.

Не претендуя на завершенность, эта глава, однако же, ценна тем, что позволяет в режиме реального времени увидеть, как формируются и опровергаются научные гипотезы, уточняется и корректируется научная картина мира. Она отражает те представления о коронавирусной инфекции, которые имеются у нас прямо сейчас, в середине 2021 года. Уже в следующем году многое, вероятно, будет видеться иначе: мутирует вирус, появляются новые данные, а с ними новые вопросы и ответы. Живая наука — не застывший монумент, а река, из которой мы всякий раз добываем новый улов.

Всем, кого интересуют разнообразные социальные и медицинские аспекты этой эпидемии, можно порекомендовать книгу Ирины Якутенко «Вирус, который сломал планету» [13]. (13. Якутенко И. Вирус, который сломал планету. — М.: Альпина нон-фикшн, 2022.) Мы же остановимся лишь на одном, хотя и очень важном аспекте ковида — иммунологическом. В этой детективной истории пока еще рано говорить об окончательной разгадке, но мы уже можем обсудить некоторое количество гипотез, объясняющих имеющиеся у нас «улики».

«Улики», они же факты, таковы. Человечество знакомо с коронавирусами давно, но до последних десятилетий у нас не было ни малейших оснований полагать, что эта группа вирусов способна вызывать серьезные болезни у человека. Еще недавно ветеринары были знакомы с ними лучше, чем терапевты, ведь коронавирусные инфекции доставляли гораздо больше неприятностей нашим меньшим братьям — кошкам и собакам. У кошек коронавирусная инфекция вызывала расстройство пищеварения, у взрослых собак — хронические насморк и кашель.

Дело в том, что главными входными воротами для коронавирусов служат белки ACE2, которые присутствуют на поверхности самых разных клеток, в том числе клеток кишечника и дыхательных путей. Так что в зависимости от того, какая система у млекопитающих (включая человека) более уязвима к вирусу, по такому типу (кишечному или легочному) и будет развиваться болезнь. У людей вплоть до 2002 года коронавирусные инфекции протекали в форме легкой простуды и не вызывали осложнений. Поэтому их исследованием практически не занимались. Однако короткие вспышки SARS-1 в 2002-м и MERS в 2012-м показали, что на базе коронавирусного «шаблона» может возникнуть по-настоящему смертоносное заболевание: смертность от MERS достигала 30% — практически как от чумы в стародавние времена. Для обеих болезней характерен быстрый переход инфекции верхних дыхательных путей в вирусную пневмонию, сопровождающуюся цитокиновым штормом, а также развитие легочной недостаточности. Именно она является основной причиной смертей при этих заболеваниях.

SARS-2 — вирус, вызвавший эпидемию COVID-19, — представляет собой промежуточный вариант между обычными, условно безопасными, и смертоносными (SARS-1, MERS) вариантами вируса. У значительного количества людей эта инфекция протекает легко или даже вовсе бессимптомно, но у некоторых вызывает развитие острого респираторного синдрома, который нуждается в продолжительном (и дорогостоящем) лечении в больнице, что и вызвало коллапс медицинских систем во многих странах мира. Но нас в данном случае будут интересовать не социальные, а иммунологические аспекты инфекции. О легких случаях мы говорить не будем — судя по всему, они протекают приблизительно по той же схеме, что и остальные неосложненные ОРВИ, описанные выше. Обратимся сразу к тяжелым формам заболевания, которые сопровождаются пневмонией с

обширным поражением легочной ткани.

Из предыдущей главы мы знаем, что наша иммунная система сразу на нескольких уровнях защищает дыхательную систему от проникновения инфекции в легкие. Надо сказать, что вирусные пневмонии и до ковида были крайне неприятными заболеваниями, приводившими в ряде случаев к смерти пациентов. Но встречались они достаточно редко — именно благодаря эффективной иммунной защите у большинства людей. Однако модифицированные вирусы SARS-CoV-1, MERS и SARS-CoV-2, в отличие от обычных, легко пробивают эту защиту и пробираются туда, где их быть не должно. Каковы механизмы такого проникновения? Это первый большой вопрос, связанный с коронавирусной инфекцией.

Второй большой вопрос касается связи эффективного иммунного ответа и цитокинового шторма. Если иммунная система недостаточно активна, чтобы предотвратить проникновение вируса в легкие, то откуда потом берется цитокиновый шторм, который является причиной большинства тяжелых состояний и смертей, и как с ним бороться?

Исчерпывающих ответов на эти вопросы у нас пока нет. Но исследования продолжаются, и некоторые гипотезы уже выглядят достаточно убедительно, чтобы ими имело смысл поделиться.

Итак, почему SARS-CoV-1, MERS и в меньшей степени SARS-CoV-2 так легко проходят первые уровни защиты нашей дыхательной системы и добираются до легких заметно чаще других вирусов, включая вирусы сезонного гриппа?

Пока что наиболее убедительным ответом на этот вопрос является версия о нарушении регуляции интерфероновой защиты, своевременная и адекватная активация которой препятствует быстрому распространению вируса по организму. Если в ней происходит сбой, то инфекционный агент получает несколько дней форы, прежде чем к защите полноценно подключится адаптивный иммунитет. За это время инфекция может зайти далеко. Несколько фактов указывают на роль интерферонов в развитии тяжелых форм коронавирусных инфекций.

Для вируса SARS-CoV-1 (в мышинной модели данного заболевания) было показано, что у тяжело болеющих животных наблюдается запаздывание активации интерферонового пути.

Несколько белков этих вирусов (ORF6, ORF8 и нуклеокапсидный белок оболочки) блокируют активацию интерфероновых путей в зараженных клетках.

В то же время показано, что высокий уровень интерферонов на поздней стадии заболевания коррелирует с тяжелыми формами ковида.

Большинство иммунологов считают, что тяжелое (легочное) протекание COVID-19 связано с нарушением интерфероновой защиты. Однако между ними до сих пор нет согласия относительно того, что же именно является причиной этого нарушения — сниженный уровень интерферонов в начале болезни или же, напротив, его патологическое повышение позже. Многие ученые в настоящее время предпочитают использовать осторожный оборот «нарушение регуляции интерфероновых путей», признавая тем самым, что мы пока еще далеки от полного понимания молекулярных механизмов патологии.

Чтобы ответить на второй вопрос — почему слабый и неэффективный иммунный ответ при тяжелых формах ковида часто сопровождается сильнейшим цитокиновым штормом, нам придется вспомнить о значении баланса врожденного и приобретенного иммунитета для эффективного и безопасного иммунного ответа. Именно этот баланс оказывается нарушенным при тяжелой коронавирусной инфекции. Ковид сильно активирует клетки

врожденного иммунитета, особенно макрофаги (отсюда и цитокиновый шторм), но при этом практически не активирует Т-киллеры — основных борцов с вирусными инфекциями. В этом дисбалансе, вероятно, играет свою роль нарушение производства интерферонов, которые являются важнейшими активаторами цитотоксического клеточного ответа. Однако это лишь один из множества факторов. Полностью механизмы данного «перекаса» пока не понятны, при этом последствия его, увы, очевидны. Вместо того чтобы своевременно сойти со сцены и уступить место Т-клеткам, разошедшиеся макрофаги крушат все на своем пути. В результате страдают и зараженные легочные клетки, и здоровые, а воспалительные молекулы, которые они выделяют, нарушают проницаемость сосудов. Легкие начинают заполняться жидкостью — отекают, что еще сильнее нарушает газообмен. Кроме того, под действием этой неоправданно сильной воспалительной реакции в организме начинает проявляться принцип «где тонко, там и рвется»: у одних больных отказывают почки, у других — сердце, печень, поджелудочная железа, нарушается свертывание крови... А шторм — он на то и шторм, что развивается стремительно и непредсказуемо, не оставляя врачам времени на раздумья и пробы.

Собственно, лечение тяжелых форм ковида — это прежде всего борьба с цитокиновым штормом. Именно для этого используются всевозможные противовоспалительные препараты — от дешевых (но весьма эффективных) стероидов до дорогостоящих антител. Успехи есть — в сравнении с первыми месяцами смертность пациентов снизилась в несколько раз, но говорить о победе над болезнью пока еще не приходится.

В Екклесиасте сказано: «Многие знания — многие печали». Это действительно так. Чем больше мы узнаем о воздействии SARS-2 на человеческий организм, тем более опасным выглядит заболевание. Одним из неожиданных свойств этого вируса оказалась нейротоксичность — способность разрушать нервные клетки, на которых также присутствует рецептор ACE2 (хотя и в меньшем количестве, чем в клетках эпителия). Именно на нейротоксичность указывал основной симптом первой инфекционной волны — массовая потеря или искажение обоняния. К сожалению, оказалось, что этим неопасным, хотя и неприятным эффектом воздействие вируса не ограничивается. После двух лет эпидемии можно с печалью и уверенностью констатировать, что восстановление после ковида занимает много времени, а сама эта болезнь затрагивает не только физическое здоровье, но и важные психические функции. Многие люди, в том числе и перенесшие инфекцию в легкой и средней формах (без пневмонии), еще несколько месяцев после болезни отмечают у себя депрессивное состояние, нарушение памяти и концентрации, снижение когнитивных способностей и другие подобные симптомы. Врачи называют это постковидным синдромом. Признаюсь, что меня, человека привыкшего зарабатывать на жизнь собственным умом, такие последствия коронавирусной инфекции пугают больше всего. Физическую слабость в современном мире можно компенсировать множеством технических приспособлений, но починить отказавшие ум и чувства гораздо сложнее. Как жить без них «пролетарию умственного труда», будь то ученый, программист или бухгалтер? А ведь есть еще и другие составляющие постковидного синдрома: слабость, нарушение пищеварения, тромбозы... Чем пристальнее мы вглядываемся в это заболевание, тем очевиднее становится, что его отрицательные последствия затрагивают практически все системы органов.

Другой неприятной особенностью «короны» является то, что вирусы этой группы, как и все РНК-вирусы, достаточно быстро мутируют. Иммунный ответ (естественный или искусственный после вакцинации), настроившийся на эпитопы одного вирусного варианта, оказывается менее эффективным против новых штаммов. Однако анализ эффективности вакцин, разработанных во время первой волны ковида, к более поздним вариантам альфа и дельта показывает, что хотя они менее эффективно предотвращают заражение новыми

вариантами вируса, но по-прежнему надежно защищают от тяжелых форм болезни. На сегодняшний день (август — сентябрь 2021 года) смертность от ковида в странах с высоким уровнем вакцинации от SARS-2 в несколько раз ниже, чем в странах, где вакцинация идет не так успешно. Пока специфического лечения коронавирусной инфекции не существует, вакцинация остается единственным способом противостоять болезни [14]. (14. Пока книга готовилась к печати, появилась первая информация о лекарствах против коронавируса. Компания Pfizer заявила, что разработанный ею препарат значительно снижает риск развития тяжелого заболевания. По результатам промежуточного анализа фазы 2/3 у негоспитализированных взрослых испытуемых PF-07321332 показал снижение риска госпитализации или летального исхода на 89%. Это похоже на свет в конце тоннеля, по которому мы все бредем уже второй год, но ни в коей мере не отменяет сказанного выше о важности вакцинации.)

Несколько слов следует сказать о новом поколении вакцин, лучше других показавших себя во время коронавирусной эпидемии, а также о связанных с ними перспективах развития фармакологии. Речь пойдет о векторных вакцинах и РНК-вакцинах.

В обоих случаях использованы искусственные генетические конструкции ДНК-вектора или специальным образом стабилизированной РНК. Они несут ген S-белка вируса, с которого белок может синтезироваться напрямую в человеческом организме, иммунизируя его.

Аденовирусы уже давно используются в биологии как молекулярные переносчики, потому что они способны транспортировать модифицированную ДНК, но при этом не встраивают ее в человеческий геном и умеют заражать как делящиеся, так и неделящиеся клетки. Однако есть и обратная сторона использования в качестве векторов-переносчиков этих широко распространенных простудных вирусов. С ними сталкивался практически каждый, и у многих людей с самого начала могут быть антитела к вектору, что заметно снижает эффективность вакцины. По этой причине в фармкомпаниях постоянно ведется поиск редких и необычных Ad-форм. Именно стремление избежать ситуации, когда вектор будет уничтожен иммунной системой прежде, чем успеет подействовать, объясняет, почему Johnson & Johnson (Janssen) и НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи используют экзотический Ad26, а Оксфордский университет и компания AstraZeneca сделали свою вакцину на основе аденовируса от шимпанзе. От обычного вируса вирусный вектор отличается не только вставкой дополнительного фрагмента генетического материала (в данном случае гена S-белка), но и отсутствием нескольких ключевых участков генома, необходимых для размножения вируса и сборки вирусных частиц. Это сделано для повышения безопасности векторной технологии, поэтому заболеть аденовирусным вектором невозможно.

Хотя в основе данных технологий лежит довольно сложная молекулярно-биологическая наука, эти два типа вакцин производить гораздо проще, чем любой из классических вариантов на основе целых вирусных частиц. Насколько быстро и эффективно вирус размножается в человеческом теле, настолько же долго и мучительно приходится подбирать условия, чтобы заставить его воспроизводить себя в промышленных биореакторах. В то же время размножение аденовирусного вектора или получение множеств копий мРНК — известная, недорогая, хорошо отработанная технология. Это первое достоинство данных методов. Второе заключается в том, что такую искусственно сконструированную вакцину достаточно легко модифицировать в случае появления новых мутантов вируса, против которых старая вакцина может оказаться неэффективной. Таким образом, не было бы счастья, да несчастье помогло: благодаря рывку, предпринятому для борьбы с коронавирусной инфекцией, создано новое мощное оружие против инфекций, которое, я уверена, поможет справиться со многими болезнями, причем не только инфекционными.

Другим научным успехом, обусловленным эпидемией ковида, стало развитие методов оценки иммунного ответа после болезни и вакцинирования. По старинке его мерили,

определяя долю G и M иммуноглобулинов — способ простой, но не очень точный. В связи с особенностями протекания коронавирусной инфекции, о которых мы говорили выше, стало очевидно, что этого недостаточно, и для антиковидных вакцин на стадии клинических испытаний стал оцениваться уже не только гуморальный (антительный), но и Т-клеточный ответ.

Запомни сам и расскажи другим



Во время эпидемии ковида многие ученые, ведущие личные блоги, были вынуждены стать популяризаторами, отвечая на вопросы друзей и знакомых, какие бывают вакцины и чем они различаются. Сделано много попыток — удачных и не очень, но лучший текст для непосвященных, на мой взгляд, написал научный редактор Политехнического музея Дмитрий Мамонтов. Так что, если вам когда-нибудь понадобится на пальцах, не вдаваясь в молекулярные тонкости, объяснить кому-нибудь, как работают вакцины, от души рекомендую этот текст (приводится с разрешения автора).

На секретной службе иммунитета
Гид по вакцинам от COVID-19 на примере бондианы

Наш организм — это государство. Прямо скажем, довольно тоталитарное, параноидальное и с изрядной долей шпиономании. И очень мощной, но неповоротливой и не всегда компетентной контрразведкой и госбезопасностью. Подождите, да это же...

Пограничник в аэропорту открывает паспорт. «Ваше имя?» — «Бонд. Джеймс Бонд». Удар въездного штампа, и мирный турист пересекает государственную границу.

Это — вирус.

В гостинице, заперев дверь, Бонд достает из потайного отделения чемодана паспорт на простое русское имя. Например, TNMOФЕН RKOBЛEBNh CEDbIX. Под видом командировочного он проникает на секретную биофабрику и, используя себя как образец, запускает программу клонирования. Клоны Бонда — прямо в смокинге, с заряженной береттой и запасными магазинами — бродят по стране, сея смерть и разрушения.

Это — вирусное заболевание.

В штаб-квартире Смерша объявляется боевая тревога. Всех агентов, которых удастся мобилизовать, отправляют на охоту за распоясавшимися Бондами — с приказом «Опознать и уничтожить».

Это — иммунная система.

Сделать это не так просто. Бонд — мастер маскировки и имеет большой набор поддельных документов. Агенты Смерша за годы мирной жизни расслабились, давно не проверяли зрение и потеряли форму. Поэтому поначалу эффективность их работы весьма невысока: они не узнают шпионов и промахиваются при стрельбе. Но постепенно профессиональные навыки возвращаются, опознавание становится быстрее, а большинство выстрелов попадает в цель. К моменту, когда всех Бондов уничтожают, Смерш вновь

становится высокоэффективной организацией, многочисленные агенты которой опознают шпионов с первого взгляда даже по косвенным признакам и стреляют без промедления и промаха.

Это — приобретенный после болезни иммунитет.

Борьба с настоящими шпионами обходится очень дорого — это полноразмерная военная операция с огромными разрушениями, которые потом приходится долго восстанавливать. Поэтому руководство Смерша находит другой способ поддерживать высокий уровень боеготовности агентов в мирное время. Агентов учат на как можно более раннем этапе распознавать — и сразу убивать — Джеймса Бонда. Но не настоящего, вооруженного до зубов и стреляющего без промаха, а его безопасную имитацию разной степени правдоподобности.

Это — вакцинация.

Вечером в баре Бонду снова и снова подливают мартини, пока он не засыпает прямо на барной стойке. Просыпается он в учебной аудитории для курсантов Смерша — с жуткого бодуна, безоружный и не способный не только стрелять, но даже и просто держаться на ногах.

Это — живая аттенуированная (ослабленная) вакцина.

В бокал с мартини, из которого пьет Бонд, подсыпают яд. Труп бальзамируют и выставляют на тренировочном полигоне, где агенты Смерша могут вдоволь изучить фактуру ткани и покрой костюма, близко посмотреть на настоящие черты лица и даже посоревноваться в стрельбе по мертвому шпиону.

Это — инактивированная цельновирионная вакцина.

Под подушку Бонду подкладывают мину. Утром его останки, включая ключья смокинга, осколки пуговиц и искореженные стрелки часов «Омега» с лазером, тщательно соскребают со стенок комнаты и выставляют на стенде в учебном классе Смерша, чтобы все агенты ознакомились с отдельными деталями одежды, внешности и даже внутренней анатомии.

Это — расщепленная вакцина (сплит-вакцина). Она содержит как поверхностные, так и внутренние белки вируса.

Подкупленная горничная крадет из номера Бонда его смокинг, брюки и рубашку. Их стирают, гладят и развешивают в учебном классе, чтобы научить агентов Смерша опознавать шпиона по одежде.

Это — субъединичная вакцина. Она содержит только очищенные поверхностные белки вируса.

Украденную одежду не развешивают, а надевают на манекен. Лицо его похоже на лицо Бонда, он издевательски ухмыляется. В одной руке он держит пистолет, а ладонь другой сложена в известную фигуру с оттопыренным средним пальцем.

Это — субъединичная вакцина с адъювантом. Адъювант усиливает иммунный ответ. Он может использоваться и в других типах вакцин, например в инактивированных.

Украденную одежду надевает приглашенный актер, который расхаживает перед курсантами Смерша, имитируя походку, речь и поведение Бонда.

Это — виросомальная вакцина. Виросомы — это неспособные размножаться вирусоподобные частицы, несущие поверхностные белки вируса.

В прачечной, куда Бонд отправляет свою одежду для стирки, со смокинга срезают несколько клочков ткани и пуговицы. Все это нашивают на пиджак фабрики «Большевичка» и выставляют в учебном классе.

Это — пептидная субъединичная вакцина, конъюгированная на белок-носитель. Пептиды — это короткие фрагменты поверхностных белков вируса.

Вышедший в отставку и перевербованный Смершем сотрудник МІБ провозит через границу секретные выкройки из ателье, которое обслуживает Бонда. По ним на швейной фабрике «Большевичка» изготавливают точную копию смокинга, рубашки и брюк агента 007. Одежду передают на Лубянку для обучения агентов.

Это — векторная вакцина. Вектор — это модифицированный и неспособный к размножению неопасный вирус, несущий ген нужного белка. Этот тип вакцин сейчас на слуху, именно к нему относится аденовирусная вакцина от COVID-19 «ГамКовидВак» разработки НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, известная также как «Спутник V». К этому же типу относится и вакцина AstraZeneca на основе аденовируса шимпанзе.

Один из агентов Смерша, узнав по старой фотографии пенсионера из МІБ, убивает его сразу после прохождения пограничного контроля. Швей с «Большевички» не дожидается секретных выкроек, а курсанты Смерша не научатся распознавать Бонда по точной копии его смокинга.

Это — иммунитет к вектору векторной вакцины.

Из ателье, которое обслуживает Бонда, крадут секретные выкройки его одежды. Их запечатывают в конверт и отправляют обычной международной почтой на адрес фабрики «Большевичка». По этим выкройкам на фабрике изготавливают точную копию смокинга, рубашки и брюк Бонда, на которых и обучают курсантов Смерша.

Это — мРНК-вакцина. мРНК, кодирующая вирусный белок, упакована в липосомальный «конверт», материал которого похож на материал клеточной мембраны. Примеры этого типа — вакцины от COVID-19 Pfizer/BioNTech и Moderna.

Глава 29*

НО ПОЧЕМУ РУКОКРЫЛЫЕ?!

В начале 2020 года, когда в Китае уже всюду бушевал ковид, а в Европе еще пытались делать вид, что ничего особенного не происходит, я принимала участие в научном семинаре, на котором выступал ученый из Сингапура. Основной темой его доклада были тонкие аспекты классификации клеток врожденного иммунитета, но попутно он рассказал и о других научных проектах своей лаборатории. Один из них касался изучения особенностей иммунитета рукокрылых. «Последние несколько лет у нас, к сожалению, не было финансирования для организации экспедиций за дикими летучими мышами, — пожаловался коллега. — Но теперь, уверен, ситуация изменится! После того как началась эта эпидемия,

нам постоянно звонят с вопросами и предложениями...»

Действительно, для большинства людей летучие мыши — далекая от жизни экзотика. Возможно, именно этот факт послужил причиной появления множества конспирологических теорий вокруг происхождения этого вируса. То, что болезни могут переходить на человека от его ближайших биологических родственников (обезьян) или распространенных сельскохозяйственных животных (свиной грипп), очевидно даже неспециалисту. Но летучие мыши?!

А между тем представители отряда рукокрылых (Chiroptera) обитают практически на всех континентах (кроме Антарктиды). Каждый пятый вид млекопитающих на Земле относится к этому отряду, так что не стоит недооценивать их вклад в биологическое разнообразие нашей планеты. Многие знают об уникальной системе эхолокации, которая помогает этим зверькам ориентироваться при полете в кромешной тьме. Но есть у рукокрылых и другие исключительные черты, привлекающие внимание ученых, например поразительная устойчивость к вирусным инфекциям. В природе летучие мыши являются естественными резервуарами для более чем 200 разных вирусов. При этом в подавляющем большинстве случаев вирусные инфекции у рукокрылых протекают бессимптомно, не причиняя им видимого вреда, хотя для других животных, включая человека, те же самые вирусы могут быть смертельно опасны.

Коронавирусы — отнюдь не единственная группа вирусов, которая уже «сбегала» от летучих мышей, вызывая эпидемии. Так, именно от рукокрылых жители африканского континента получили «в подарок» смертоносный вирус лихорадки Эбола. Какие же именно особенности иммунной системы и обмена веществ позволяют рукокрылым уживаться с такими опасными инфекциями?

Здесь нам снова необходимо вспомнить о способности летучих мышей к активному полету. Он требует ускоренного обмена веществ и сопровождается повышением температуры тела. Температура зверька в полете может достигать 40 °С. Между тем известно, что лихорадка, сопровождающаяся повышением температуры, — это универсальная защита от инфекций у всех теплокровных. Поэтому в 2014 году ученые предложили гипотезу «полета как лихорадки» («flight-as-fever» hypothesis), которая связывала способность рукокрылых летать с врожденным противовирусным иммунитетом. Однако не будем забывать, что значительную часть жизни эти животные проводят в состоянии спячки (гибернации), когда температура тела и уровень метаболизма сильно снижены. Здесь на помощь рукокрылым приходят различные молекулярные механизмы системы врожденного иммунитета.

У этих животных эффективно действует система рецепторов TLR, о которой говорилось в начале книги, кроме того, клетки летучих мышей постоянно синтезируют интерфероны. То есть их «летательная лихорадка» не только температурой, но и профилем воспалительных цитокинов похожа на ту, что бывает у человека в первые дни вирусной инфекции. Высокий уровень интерферонов помогает сдерживать размножение вирусов в собственных клетках мыши.

Ученые сравнили выживание клеток человека и большого бурого кожана (*Eptesicus fuscus*), зараженных вирусом MERS-CoV — одним из смертоносных предшественников ковида. Культура клеток из легких летучей мыши выживала в течение 126 дней, в то время как культура клеток из легких человека погибала уже через несколько суток после заражения. Чтобы доказать, что эффект связан именно с интерфероновыми путями, исследователи искусственно выключили один из белков этого пути (IRF3) в клетках летучих

мышей. Концентрация вируса в них тут же начала возрастать, так же как и скорость их гибели.

Однако гиперактивация иммунитета — вещь опасная. Чтобы удержать иммунную систему под контролем, летучие мыши используют хитроумные модификации путей STING и NFkB — ключевых регуляторов иммунного ответа. Если при этом учесть, что многие рукокрылые являются настоящими долгожителями среди млекопитающих небольшого размера, нужно признать, что человеку многому можно поучиться у этих зверьков. Ведь их образ жизни — тесными большими колониями — в каком-то смысле очень похож на образ жизни современных людей.

Впрочем, есть у рукокрылых и свои проблемы. В частности, в спячке они становятся чувствительны к грибковым инфекциям. Эпидемия синдрома белого носа (англ. white-nose syndrome, WNS) в Северной Америке, начавшаяся пару десятилетий назад, ежегодно уносит миллионы жизней летучих мышей. Летальность этой болезни свыше 90%. Возбудителем заболевания является психрофильный (холодолюбивый) грибок *Pseudogymnoascus destructans*, предположительно завезенный в Америку из Евразии. Увы, глобализация способствует развитию не только человеческих эпидемий, но и экологических катастроф — и это один из серьезнейших вызовов, стоящих перед нашей цивилизацией сегодня.

Глава 30 ПАРАДОКСЫ СКЕПТИЦИЗМА

— Кто такие антиваксеры?

— Это недоумки и проплаченные пропагандисты так называют разумных и адекватных людей, способных на здравые рассуждения, анализ и независимое мнение.

Вакцисты перешли в открытое и наглое наступление на наши права, жизнь и здоровье. Отступать некуда — за нами наши дети.

Непридуманные цитаты из интернета

Хороший детектив — это всегда еще и немного философское произведение, в котором поиск убийцы оборачивается рассуждением о добре, зле и месте человека в мире. Иммунология — там, где она пересекается с медициной, — дает массу материалов для раздумий и самых разных вопросов. Например, такого: почему люди, изо дня в день использующие в своей жизни результаты новейших научных разработок, временами испытывают такой сильный, неизбирательный, панический страх перед отдельными научными достижениями? Вы уже, наверное, догадались, что речь в этой главе пойдет о антивакцинаторском движении как примере такого иррационального страха.

Тема эта стара, как сама история вакцинирования. Еще в XIX веке во время первой массовой кампании по прививке против коревой оспы в газетах печатались карикатуры, изображавшие, как люди, позволившие привить себе коровью болячку, превращаются в монстров. С тех пор прошло почти 200 лет успешного использования вакцин, с их помощью были побеждены такие страшные болезни, как оспа, бешенство, полиомиелит, взяты под контроль корь, дифтерия и клещевой энцефалит. Тем не менее именно вокруг этого наиболее хорошо изученного метода профилактики заболеваний то и дело возникают невероятные спекуляции и яростные дискуссии, в которых стороны называют друг друга не более и не менее как убийцами и пособниками убийц. В этих спорах, как в капле воды, отражается глубинное противоречие современной цивилизации: невозможность обойтись без

достижений науки и страх перед зависимостью от такого количества сложных и непонятных вещей, какое предполагает наше время.

Почему это противоречие вылилось именно в антивакцинаторское, а не в какое-либо другое движение «анти» — вопрос скорее к психологам, чем к иммунологам. Возможно, дело отчасти в том, что собственное тело остается одним из немногих элементов жизни, над которым современный человек сохраняет хотя бы видимость контроля. Поэтому массовая вакцинация, особенно насаждаемая сверху, многими воспринимается как покушение на «последний бастион».

Ученые могут разработать прекрасные вакцины, но от них не будет никакого проку, пока люди добровольно и массово не привьются. Эпидемия ковида обнаружила несколько болевых точек в отношениях между наукой, государством и социумом. Многие страны столкнулось с волной страхов и панических слухов вокруг антиковидных вакцин, а в некоторых (к сожалению, в их число попала и Россия) движение антипрививочников серьезно затянуло сроки вакцинации.

Почему антивакцинаторское движение, несмотря на кажущееся здравомыслие доводов его сторонников, нельзя охарактеризовать иначе как иррациональное? Дело в том, что основное опасение противников вакцинации — как бы чего не вышло — можно адресовать практически любому новшеству. Вот вы купили новый йогурт в магазине, и откуда вам знать, к каким долговременным последствиям это приведет? Подружатся ли бактерии из закваски с вашими собственными кишечными бактериями? Не окажется ли у вас редчайшей аллергии именно на это сочетание пищевых красителей? И так далее. Акцентируясь на возможном (недоказанном) вреде прививок, их противники игнорируют общеизвестную, хоть и не радостную истину: жить вредно — от этого умирают. Жить — значит рисковать, и большую часть рисков, которые мы принимаем на себя в повседневной жизни (пользуясь транспортом — сотни тысяч ДТП в год, покупая продукты — 50 тысяч смертей от пищевых отравлений в год только в России!), контролировать невозможно. За дискомфорт от беззащитности перед миром люди отыгрываются на том немногом, от чего действительно могут и готовы отказаться, — на прививках или даже шире — на достижениях современной медицины в целом. При этом они уповают на «природные силы» и «естественный здоровый иммунитет», забывая о том, что современный горожанин живет комфортной, но максимально «антиприродной» жизнью, не очень-то полезной для защитных сил человеческого организма.

Конечно, случается, что на рынок поступают некачественные лекарства или препараты с неоправданно сильными побочными эффектами. Как правило, никакого злого умысла здесь нет — ученые, работающие в фармацевтической индустрии, не всеведущи и не всемогущи, им свойственно совершать ошибки. Но разве в этом смысле фармацевтические компании чем-то отличаются, скажем, от компаний, производящих самолеты или автомобили? Там каждые несколько лет вспыхивают скандалы о недоработках в новых моделях, увеличивающих риски водителей и пассажиров. Модели отзываются с рынка, недоработки устраняются, но при этом никто всерьез не поднимает вопрос об отказе от авиаперелетов. А между тем после любых неприятностей, которые иногда происходят с вакцинами, например от полиомиелита, слышится истеричный призыв «убрать-запретить» и наказать «врачей-убийц». Хотя объективная правда заключается в том, что до введения массовой вакцинации смерть или тяжелая инвалидность детей, перенесших полиомиелит, была печальной нормой, а сейчас это редчайшее исключение.

Отвлечемся ненадолго от вакцин и вспомним историю с талидомидом, которую антивакцинаторы любят приводить как пример «роковых ошибок» бигфармы. История

действительно кошмарная, но вы не задумывались, почему из статьи в статью кочует именно она? Ответ, возможно, вас удивит: потому что других примеров нет. В XX веке благодаря взрывному развитию химического синтеза и биотехнологий были зарегистрированы десятки тысяч фармпрепаратов. Но лишь один из них дал настолько яркий негативный эффект, что вошел в учебники, хотя, конечно, свои побочные эффекты есть у любого лекарственного средства. Более 10 тысяч детей во всем мире, родившихся с уродствами, — это, конечно, шокирующее количество. Но число детей, ежегодно попадающих в ДТП в России, в два раза больше — однако никто по этому поводу не объявляет автомобильную промышленность индустрией-убийцей. А фармацевтическим компаниям подобные обвинения приходится выслушивать постоянно.

Отдельного рассмотрения заслуживают доводы «новая технология» и «недостаточно проверены». Если вы не специалист по вакцинам, то едва ли можете иметь обоснованное собственное мнение о тонкостях фармацевтических биотехнологий и клинических исследований. Тут недостаточно быть даже иммунологом широкого профиля, поскольку множество нюансов известны лишь узким специалистам. Поэтому разумно довериться их опыту и компетентности так же, как вы доверяете опыту конструкторов самолетов и поездов, когда отправляетесь в поездку. Скромность — не самая популярная добродетель в мире победившего блогерства, но поверьте, экспертами не становятся, прочитав десяток статей в интернете и повторяя чужие возражения без понимания их смысла. Настоящий эксперт, как правило, отличается скромностью, с которой он оценивает свои знания. Дмитрий Чудаков — доктор биологических наук, известный российский иммунолог, чьи статьи публикуются в ведущих мировых журналах. Он так начинает свой обзор вопросов, связанных с вакцинами: «Ситуация с COVID-19 и вакцинацией сложная, много шума и мало простых ответов. Ваш покорный слуга занимается исследованиями адаптивного иммунитета последние 10 лет и, казалось бы, должен в чем-то разбираться. Но и ему, мне то есть, разобраться непросто» [15]. (15. Цит. по: Чудаков Д. Вакцинация против COVID-19: вопросы и ответы // Троицкий вариант. 2021. 13 июля. (Газета «Троицкий вариант» внесена в реестр иностранных средств массовой информации, выполняющих функции иностранного агента.)) Сравните этот деликатный тон ученого, всегда готового пересмотреть свои взгляды в свете новых фактов, с безапелляционностью какого-нибудь сетевого «гуру», заявляющего, что «вирус COVID-19 до сих пор не выделен» или что «иммунитет у переболевших коронавирусной инфекцией так же стоек и эффективен, как у привитых». Самоуверенность порой кажется компетентностью, но это ошибочное впечатление. Отличительным признаком профессионального суждения всегда является его взвешенность и осторожность.

Заметим, что иррациональный страх перед прививками в целом или даже перед конкретной прививкой, но без конкретных соображений, лишь с аргументацией «недостаточно изучена», «никто не знает последствий» ничего общего не имеет с критическим рассмотрением нескольких альтернатив. Познакомившись с результатами испытаний для разных возрастных групп, сравнив побочные эффекты и рекомендации в разных странах, вполне можно проявить здоровый скептицизм и здоровую ответственность.

Вот, кстати, критерий вменяемой, рациональной критики — она всегда должна касаться конкретного препарата, конкретной компании. (Кстати, рациональная и вменяемая — не обязательно истинная и справедливая, а лишь имеющая разумные основания.) Если же речь заходит об интересах бигфармы, то из дискуссии можно смело выходить. Никакой бигфармы как единого целого не существует, как не существует и единства ее интересов. Фармацевтические компании — это тот еще «серпентарий единомышленников», все они очень внимательно следят друг за другом, видя в любой ошибке конкурентов свой шанс вырваться вперед. Конкурентность — неоднозначное явление в экономической жизни, однако в данном случае оно точно идет на пользу потребителю. И если уж говорить о стремлении фармы нажиться, то стоит отдавать себе отчет, что лечение любой мало-мальски серьезной болезни обходится куда дороже, чем вакцинация. Так что существуй

фармацевтическая мафия на самом деле, ее основной целью было бы не допустить появления вакцин на рынке...

Кроме того, что бы там ни говорили конспирологи, наука в абсолютном большинстве развитых стран финансируется по схемам, исключающим возможность быть купленной фармкомпаниями. И ученые опять-таки сильно конкурируют между собой. Публикацию, посвященную российскому «Спутнику», в журнале The Lancet разобрали буквально «по косточкам». Компания AstraZeneca сама поспешила сообщить о редких, но возможных случаях развития тромбоза после вакцинации, понимая, что разоблачения конкурентов обойдутся ей дороже. Да, обычно вакцины тестируют дольше — на этом постоянно делают акцент противники вакцинации, забывая упомянуть, что редкая вакцина и лекарственный препарат удостоиваются такого внимания всех заинтересованных сторон. Подавляющее большинство лекарств, которыми мы пользуемся, никогда не подвергалось столь пристальному изучению, как эти вакцины, которые критикуют за недостаточную изученность.

История вакцинации от ковида подняла еще одну болезненную тему — доверия к власти и государству. В ситуации эпидемии спор о допустимости вмешательства властей в частную жизнь граждан и навязывания им тех или иных медицинских манипуляций становится особенно ожесточенным и болезненным. Где провести границу между правом государства оптимизировать расходы на здравоохранение и правом человека жить так, как ему хочется, пусть и вредя своему здоровью? Это сложный вопрос, и я не уверена, что есть один правильный ответ на все случаи жизни. Алкоголизм — большая социальная и медицинская проблема, однако опыт стран, переживших периоды сухого закона, показывает, что попытки решить ее путем массового принуждения к трезвости успехом не увенчались. Откуда же у нас уверенность, что эпидемию можно победить, насаждая прививки? Ответ тривиален: из опыта. Существует тонкий этический момент, отличающий ситуацию с алкоголизмом или злоупотреблением калориями от ситуации с инфекционными заболеваниями. Пьющий человек, как и тот, кто страдает ожирением, вредит только себе самому, в то время как носитель инфекции, даже если он сам переносит болезнь в легкой или бессимптомной форме, опасен для окружающих. Можно, и то с оговорками, признать за человеком право подвергать риску свою жизнь, но никак не чужую. Поэтому вопрос о балансе индивидуальных и общих интересов во время эпидемии стоит остро. С грустью приходится признать, что, несмотря на безусловную привлекательность идеи «мое тело — мое дело», страны, проявившие наименьшее почтение к правам человека, пока что выбираются из эпидемии с наименьшими потерями...

Кратко резюмирую сказанное выше. Мы живем в сложном мире, где никто не может контролировать все риски. Однако более чем 100-летнее использование вакцин позволят нам утверждать, что долговременные последствия их использования достаточно хорошо изучены. С ними могут быть связаны осложнения (как с любым вмешательством в организм), но разработанные методы клинических испытаний позволяют свести его к разумному минимуму. Риск от применения вакцин никогда не будет равен нулю, однако он ничем принципиально не отличается от риска любой новой технологии. С биологической и медицинской точек зрения риск от вакцинации гораздо меньше рисков, например, поездки в какую-нибудь экзотическую страну, имеющую свой набор бактерий и вирусов, против которого у нас нет никакого иммунитета. Однако вопреки всякой логике перспектива «взбодрить иммунитет» встречей с иноземными микроорганизмами большинством воспринимается с энтузиазмом. Что возвращает нас к уже высказанной мысли: несмотря на кажущуюся рациональность некоторых доводов противников вакцинации, само это движение совершенно иррационально.

Примером того, как сложно перемешаны в вопросах вакцинации научное и социальное, является история вакцины от боррелиоза, которую шквал необоснованной и некомпетентной критики буквально уничтожил. Боррелиоз, или болезнь Лайма, — очень неприятное заболевание, переносимое клещами. Его коварство состоит в том, что на ранних стадиях оно поддается лечению антибиотиками, но часто протекает незаметно, а после, перейдя в хроническую стадию, годами мучает человека, поражая нервную систему, сердце и суставы. Боррелиоз особенно распространен в США, но и в России им ежегодно болеют несколько тысяч человек.

Еще в 1995 году американская компания SmithKline Beecham разработала вакцину LYMErix от боррелиоза. Во время клинических испытаний на добровольцах у нескольких из них проявился аутоиммунный артрит. Не дожидаясь завершения испытаний, популярные СМИ принялись публиковать жуткие истории о «жертвах вакцины». После завершения испытаний комиссия Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) внимательно изучила статистические данные и не обнаружила никакой связи между артритом и вакцинацией против болезни Лайма. Случаи артрита встречались у вакцинированных с той же частотой, что у невакцинированных, и были, по всей видимости, случайными. Но, как говорится в известном анекдоте, ложечки нашлись, а осадочек остался — вакцина уже получила дурную славу. Продажи препарата сильно упали, и производитель остановил его производство. В результате, несмотря на то что вакцина от этой болезни существует уже больше 20 лет, воспользоваться ею человечество не может...

Глава 31

ХОРОШИЕ КОПЫ ПРОТИВ ГОДЗИЛЛЫ — ФАНТАСТИЧЕСКИЙ БОЕВИК

Хотя основными инфекционными агентами являются бактерии, вирусы и одноклеточные, некоторые многоклеточные организмы также не прочь прийти «на все готовенькое». Речь, разумеется, о паразитах. Перед реальными историями организмов, поражающих друг друга, бледнеют самые изощренные фантазии голливудских сценаристов. На человеке способно паразитировать множество животных: насекомые, клещи, но все-таки основные многоклеточные оккупанты нашего тела — разнообразные плоские и круглые черви. (Внимание! Несмотря на объединяющее слово «черви», эти две группы животных довольно сильно отличаются друг от друга с биологической точки зрения.) Недуги, которые они вызывают, называются гельминтозами.

Возможно, кому-то сравнение червей-паразитов с японским монстром Годзиллой покажется преувеличением, однако это скорее преуменьшение. Действительно, те паразиты, с которыми современный человек может столкнуться в своей тщательно продезинфицированной городской жизни, — острицы и аскариды — воображение не поражают. Но среди паразитических червей встречаются и настоящие гиганты: например, длина свиного цепня в человеческом теле может достигать трех метров, а бычьего — и вовсе десяти! Хотя справедливости ради следует уточнить, что речь об исключительных экземплярах, которым повезло провести в организме хозяина больше десятка лет. Ну так и Годзиллы, знаете ли, не на каждом шагу встречаются...

Черви-паразиты отличаются от своих свободноживущих родственников более примитивным строением: сложное тело со множеством функций необходимо тому, кто добывает пищу «в поте лица своего», — приходящий на все готовенькое может обойтись минимумом. Некоторые паразиты в стремлении стать проще зашли так далеко, что избавились даже от пищеварительной системы. Они просто поглощают питательные

вещества всей поверхностью тела. При этом цикл развития у паразитических организмов, напротив, бывает весьма причудливым и обычно включает в себя несколько стадий и одного или нескольких промежуточных хозяев различных видов. Например, конечной целью печеночного сосальщика являются теплокровные животные, в том числе человек, а в роли промежуточного хозяина выступает улитка-прудовик, в которой живут личинки червя.

Гельминтозы проще предотвратить, чем лечить. В индустриально развитых странах, где даже у малообеспеченных слоев населения есть доступ к качественной питьевой воде, возможность пользоваться туалетом, совершать гигиенические процедуры и контролировать качество продуктов (особенно мяса), эти болезни можно считать побежденными или, во всяком случае, хорошо контролируруемыми. Но не во всех регионах Земли дела обстоят столь благополучно. Во многих странах Африки и Азии болезни, вызываемые паразитическими червями, продолжают оставаться серьезной медицинской и социальной проблемой.

Помимо многочисленных паразитов, оккупирующих органы пищеварительной системы, опасность представляют черви, поражающие другие жизненно важные органы. Так, в Африке, к югу от Сахары, водится червь, вызывающий онхоцеркоз, или речную слепоту. Другой гельминт, шистосома, поражает органы мочеполовой системы и приводит к бесплодию. Вот как Карл Циммер в своей книге «Паразит — царь природы» [16] (16. Цит. по: Циммер К. Паразит — царь природы: тайный мир самых опасных существ на Земле. — М.: Альпина нон-фикшн, 2020.) описывает жизнь в Южном Судане и других бедных странах: «Стоит пожить в Тамбуре подольше, и люди вокруг станут будто прозрачными: внутри каждого можно будет разглядеть внушительный букет паразитов. Но Тамбура — не исключение, как может показаться. Просто здесь паразиты с особенной легкостью находят себе прибежище в человеке. Вообще, большинство людей на Земле носят в себе каких-нибудь паразитов, даже если забыть про вирусы и бактерии. Более 1,4 млрд человек носят в кишечнике круглых червей *Ascaris lumbricoides*; почти 1,3 млрд — кровососущих анкилостом; 1 млрд — червей-власоглавов. Каждый год два-три миллиона людей умирает от малярии. И многие из этих паразитов сейчас на подъеме».

Противогельминтный иммунный ответ задействует не те клетки и сигнальные пути, что ответ на вирусные инфекции. Если эффективный противовирусный ответ требует синтеза разнообразных цитокинов Th1, особенно интерферонов, то борьба с крупными внеклеточными паразитами идет по пути Th2-ответа, для которого характерен высокий уровень цитокинов IL4, IL5, IL13.

В противовирусном ответе антитела играют вспомогательную роль, а главная роль отводится Т-киллерам, уничтожающим зараженные клетки. При Th2-ответе ситуация противоположная. Интерлейкины 4 и 13 — это основные факторы активации В-лимфоцитов. Антитела облепляют червей и привлекают к ним три группы клеток врожденного иммунитета, которые мы пока обходили своим вниманием: эозинофилы, базофилы и тучные клетки. (Любопытно, что эозинофилы получили свое название потому, что хорошо окрашивались розовым красителем эозином. Краситель, в свою очередь, был назван немецким ученым Генрихом Каро в честь его знакомой Анны Петерс, прозванной розовоперстой Эос в честь древнегреческой богини зари. Мораль этой истории такова: дружите с учеными — они способны увековечить память о вас в самых неожиданных вещах...)

Эозинофилы, базофилы и тучные клетки производят различные белки, способные уничтожать внеклеточных паразитов. Как и в случае с Т-клетками, гранулы с активными веществами выбрасываются непосредственно в область контакта иммунной клетки с червем. Интересно, что разные виды червей, по-видимому, имеют неодинаковую чувствительность к действию разных иммунных клеток. В организме мышей, у которых выборочно инактивировали эозинофилы, одни паразитические черви начали расти и размножаться

быстрее, для других же словно ничего не изменилось.

В общем, если при антивирусном ответе в ход пускается главным образом смертоносный спецназ клеток-киллеров, то в случае борьбы с гельминтами за дело берутся профессиональные дезинфекторы в костюмах химзащиты.

Борьба защитных сил организма против гельминтов, в отличие от борьбы против вирусов и бактерий, редко заканчивается полной победой. Но частичное сдерживание — тоже неплохой результат. Зараженный паразитическими червями человек может годами существовать в этом неприятном, но не смертельном симбиозе. Вот только есть ему приходится «за двоих», ведь паразиты буквально высасывают соки из своей жертвы. Понятно, что в бедных странах, где недоедание до сих пор является серьезной проблемой, здоровья это обстоятельство людям не добавляет.

Иммунная система борется с паразитами, но и они за миллионы лет параллельной с млекопитающими эволюции научились обходить защитные системы своих хозяев. Помните регуляторные Т-клетки, главная задача которых состоит в том, чтобы служить «стоп-сигналом» для иммунного ответа? Некоторые гельминты научились синтезировать вещества, привлекающие Трег-лимфоциты, и таким образом глушить антипаразитарный Th2-ответ.

Однако нет худа без добра, и, возможно, именно эта способность гельминтов умеренно угнетать иммунный ответ немного смягчила ход эпидемии COVID-19 в ряде африканских стран. Существуют предварительные данные, что число тяжелобольных в странах Черного континента обратно пропорционально уровню распространения гельминтозов и других паразитарных заболеваний. Если учесть, что основным фактором смертности при коронавирусе является развитие цитокинового шторма, то, возможно, ослабленный иммунный ответ при встрече с этой инфекцией и впрямь является благом, а не злом. Во всяком случае, эта гипотеза выглядит достаточно правдоподобной, чтобы имело смысл ее проанализировать.

Есть у нашего многовекового сосуществования с многоклеточными паразитами и другие, не менее интригующие последствия. Но, как говорят саперы, не будем забегать вперед.

Глава 32 **ТАЙНЫЙ ВРАГ**

Знаете ли вы, что в семидесятые кто-то предложил отказаться от названия зодиакального знака Рак, чтобы при его упоминании не возникало неприятных ассоциаций с одноименным заболеванием? Вместо «Рак» было предложено название «дитя луны».

Фаусто Брицци. 100 дней счастья

Классическое полицейское кино, в котором хорошие копы гонятся за плохими бандитами, — динамичный, но все-таки не самый захватывающий жанр. По-настоящему драматичной история становится, когда мы понимаем, что настоящий враг главного героя притаился где-то среди своих. «Кто же? Кто? — спрашивает себя зритель снова и снова. — Может быть, напарник только притворяется сонным толстяком? А тот офицер из соседнего отдела — так ли случайно он оказался на заправке? Да и подружка героя, если задуматься, тоже ведет себя как-то подозрительно». Напряжение нарастает с каждой минутой...

Иммунной системе в нашем организме тоже приходится бороться не только с «плохими чужими», но и с «плохими своими». Речь, разумеется, идет о раковых клетках.

Мы уже знаем, что все клетки в многоклеточном организме постоянно «общаются» друг с другом посредством молекулярных сигналов и благодаря этому действуют согласованно. Собственно, эта согласованность и делает нас единым целым, а не просто 50–80 килограммами клеточной массы. Однако время от времени в клетках происходят мутации, которые превращают их из «командных игроков» в «законченных эгоистов». Такая клетка (и ее потомки) делится без оглядки на интересы всего организма и формирует злокачественную опухоль. Отдельные клетки могут отрываться от этой опухоли и разноситься с током крови, давая начало все новым и новым образованиям — метастазам. Злокачественные опухоли бывают не только у человека и даже не только у млекопитающих — они общая проблема всех позвоночных, их эволюционная плата за возможность жить долго.

Подробнее о разных молекулярных аспектах рака вы можете прочитать в моей книге «Кривое зеркало жизни» [17], здесь же мы остановимся лишь на одном — иммунном аспекте данной группы заболеваний. (17. Кондратова М. Кривое зеркало жизни. — М.: Альпина нон-фикшн, 2019.)

Пожалуй, самой неприятной особенностью раковых опухолей является их способность снова и снова возрождаться после, казалось бы, полного удаления. Однако еще в конце XIX века врачи заметили, что если после операции в рану случайно попадала инфекция и развивался сильный воспалительный процесс, вероятность рецидива (если больной в принципе выживал) сильно снижалась. Использовать это наблюдение на практике, впрочем, казалось невозможным. До открытия антибиотиков оставалось еще несколько десятилетий, и ни один медик в здравом уме и трезвой памяти не стал бы сознательно подвергать пациентов такому риску. Однако в конце XIX века американский врач Уильям Коли задумался: а что, если попытаться усилить защиту организма против рака вакциной из ослабленных бактерий вроде тех, что используются в прививках? После нескольких лет экспериментов он разработал вакцину на основе стрептококков и начал применять ее для лечения больных саркомой в дополнение к традиционному хирургическому вмешательству. Коли утверждал, что его вакцина значительно уменьшает число рецидивов, но врачебное сообщество в то время скептически отнеслось к его разработкам. Тогда же как раз появились первые виды химио- и радиотерапии рака, и надежды большинства специалистов были связаны с ними.

Следующие несколько десятилетий онкоиммунологией всерьез практически не занимались. Более того, многие ученые полагали, что иммунная система в принципе не имеет большого значения для защиты от злокачественных опухолей. И, надо сказать, у них были основания так считать. Иммунная система настроена распознавать «чужое». В случае с вирусами, бактериями и даже паразитическими червями сделать это несложно. Практически все белки этих организмов являются чужеродными для человека: сотни и тысячи чужеродных эпитопов на любой вкус, распознавай — не хочу. С клетками злокачественных опухолей дело обстоит иначе.

Разница между здоровой и раковой клетками может составлять всего несколько мутаций. Реально ли для адаптивного иммунитета увидеть такую ничтожную степень чужеродности? Тем более непонятно, чем против раковых клеток может помочь врожденный иммунитет, настроенный, как мы знаем, на гораздо более явные паттерны патогенности. Словом, многие ученые сомневались, что иммунная система является таким уж сильным подспорьем в предотвращении рака. За одним возможным исключением.

Еще в 1911 году американский ученый Фрэнсис Раус доказал, что по крайней мере некоторые злокачественные опухоли (в его случае это была саркома у кур) могут вызываться

вирусами. А во второй половине XX века было показано, что и некоторые раковые заболевания человека (например, рак шейки матки) также ассоциированы с онковирусами. То, что иммунная система способна распознавать клетки, зараженные онковирусами, так же, как она распознает клетки, зараженные, скажем, вирусом гриппа, вопросов не вызывало. Однако оставались сомнения, что иммунная система эффективна против опухолей невирусного происхождения. Первые эксперименты, поставленные на мышах, вроде бы подтверждали их обоснованность. В группе у бестимусных мышей nude с нарушенным развитием Т-лимфоцитов частота возникновения злокачественных опухолей была практически такой же, как у обычных мышей. Однако дальнейшие исследования показали, что с антиопухолевым иммунитетом дело обстоит совсем не так просто, как это виделось ученым. Новостей, как водится, оказалось две — хорошая и плохая.

Хорошая новость заключалась в том, что иммунная система оказалась гораздо более зоркой, чем предполагали ученые. Причем в некоторых случаях врожденный иммунитет играл более важную роль в распознавании раковых клеток, чем адаптивный. Так, оказалось, что у упоминавшихся выше бестимусных мышей функцию защиты от опухолей даже в отсутствие Т-клеток вполне успешно выполняли естественные киллеры. Позже было показано, что фагоциты — макрофаги и дендритные клетки — в лабораторных экспериментах также довольно успешно отличают раковые клетки от нормальных. В чем тут секрет? Чтобы разобраться в этом вопросе, нам придется вспомнить главу «Рецепторы к чужому... и своему...» из первой части книги.

Как мы помним, важная функция врожденного иммунитета — чистка организма от старых, плохо функционирующих клеток. Оказалось, что многие раковые клетки на молекулярном уровне выглядят не слишком здоровыми. На их поверхности присутствует множество так называемых белков теплового шока и других молекул, свидетельствующих о проблемах. Врожденный иммунитет видит такие клетки и может их уничтожить.

С антигенами тоже все оказалось не так печально. Чувствительность Т-клеток к чужому оказалась гораздо выше, чем предполагали ученые: «в пробирке» Т-киллеры находят и уничтожают клетки многих опухолей не вирусного происхождения. Таким образом, участие иммунной системы в противоопухолевой защите в настоящее время сомнений не вызывает, хотя ученые расходятся в оценке степени этого участия.

Плохая новость заключается в том, что, как и полицейский-преступник, злокачественная опухоль тщательно «шифруется», притворяясь нормальной тканью. Мы уже говорили о том, что иммунная система — это не только «солдат», но и «доктор», который лечит повреждения, нанесенные вирусами и бактериями. Опухоль успешно использует эту двойственную природу иммунного ответа. Молекулярные онкологи сравнивают опухолевую ткань с незаживающей раной. Злокачественные клетки обманывают иммунную систему, синтезируя большое количество молекул, которые обычно присутствуют в поврежденных тканях. В результате иммунитет перестает воспринимать раковые клетки как врага, которого нужно уничтожить, и начинает о них заботиться. Ученые назвали этот процесс перепрограммированием иммунной системы.

Все это может навести на мысль, что у злокачественной опухоли есть что-то вроде интеллекта, использующего хитроумную тактику и стратегию уклонения от иммунного ответа. На самом деле эта сложная система самозащиты сформировалась в результате естественного отбора. Эволюция раковой опухоли идет в несколько этапов.

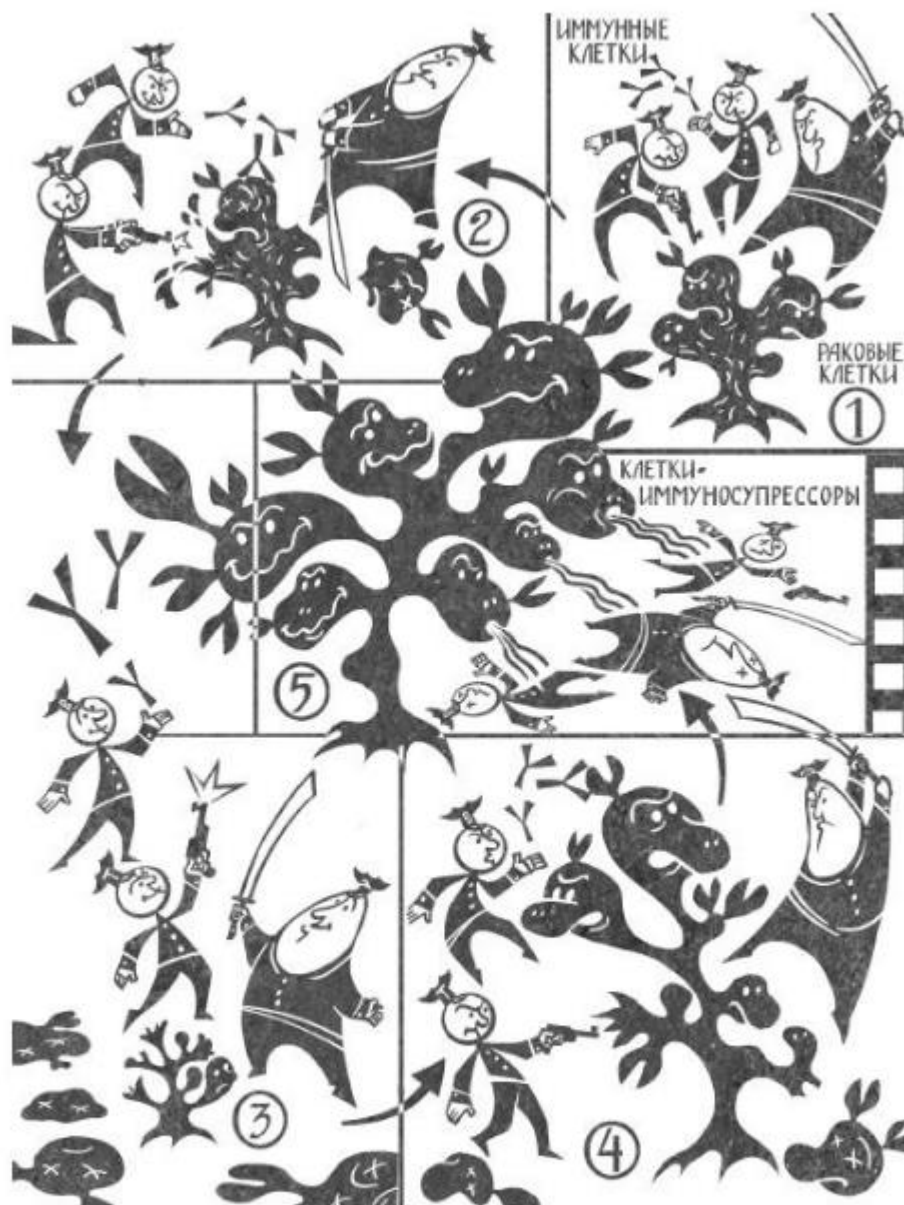


Рис. 24. Эволюция рака от первых злокачественных клеток (1) до безудержно разрастающейся опухоли (5) проходит в несколько этапов, на каждом из которых опухолевые клетки все лучше и лучше противостоят иммунной системе

Микроопухоли образуются в нашем организме постоянно. При делении миллионов клеток ошибок (мутаций) не избежать, а где мутации, там и злокачественное перерождение. Абсолютное большинство этих поврежденных клеток не успевает причинить организму вреда, так как иммунная система распознаёт их и уничтожает (так называемая стадия уничтожения). Однако изредка в результате случайного сочетания нескольких мутаций появляются клетки, способные не только ускоренно делиться, но и синтезировать молекулы, угнетающие местный иммунный ответ, например уже знакомый нам белок TGF β , который не зря называют фактором роста опухолей (tumor growth factor). В результате у опухоли появляется шанс на выживание, ведь иммунная система уничтожает ее заметно менее эффективно, и, если злокачественные клетки делятся достаточно быстро, они успевают восстановить численность. Этот «диалог» между опухолью и организмом называется стадией равновесия: иммунная система не в состоянии полностью уничтожить опухоль,

однако пока еще эффективно сдерживает ее рост и препятствует распространению по организму. В таком балансе опухоль и иммунная система могут сосуществовать годами, а возможно, и десятилетиями.

Однако внутри видимой стабильности подобной ситуации уже зреют семена будущей драмы. Уничтожая наиболее слабые с точки зрения иммунной защиты опухолевые клетки, организм действует как фактор естественного отбора. Ведь, как известно, выживает сильнейший, и с каждым поколением клетки все более успешно противостоят иммунной системе. В какой-то момент скорость деления клеток становится больше скорости их уничтожения. Опухоль начинает быстро расти и распространяться по организму — именно на этой стадии «побега» (escape) из-под иммунного контроля рак диагностируется как заболевание. Две предыдущие стадии — уничтожения и равновесия — проходят скрытно, их можно наблюдать только в специальных, лабораторных, условиях.

Так что же, неужели ситуация безнадежна? К счастью, нет. Как было показано в многочисленных экспериментах, перепрограммирование иммунных клеток опухолью обратимо и может быть преодолено. Именно на этом построено большинство подходов к иммунотерапии рака, о которой мы поговорим в следующей главе.

Глава 33

ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА — НЕАБСОЛЮТНОЕ ОРУЖИЕ

Все, что может быть использовано как оружие, будет использовано как оружие.

Станислав Лем

Последние полвека ученые и медики целенаправленно пытаются натравить на злокачественные опухоли естественные защитные силы нашего организма. Было перепробовано великое множество разных подходов — от использования отдельных цитокинов до разработки сложных многоступенчатых клеточных технологий. Далеко не все перспективные идеи исследователи смогли довести до практического применения. Многие методы, отлично работавшие «в пробирке» или на мышах, так и не удалось адаптировать для людей. Однако несколько видов иммунотерапии прошли все стадии клинических испытаний и сейчас с успехом применяются для лечения разных форм онкологических заболеваний. Подходы, о которых мы будем говорить в этой главе, объединяют два крайних полюса онкоиммунологической науки: от практики к теории и от теории к практике.

Примером первого подхода может служить использование противотуберкулезной вакцины BCG для лечения некоторых разновидностей рака мочевого пузыря. Оказалось, что если в полость прооперированного мочевого пузыря в течение нескольких дней после операции вводить раствор вакцины, сделанной на основе ослабленной туберкулезной палочки, то вероятность рецидива злокачественной опухоли уменьшается в несколько раз. Замечательно, что, как и с бактериальными вакцинами Коли, этот эффект до сих пор до конца не объяснен. Очевидно, однако, что речь идет о неспецифической активации местного иммунитета, причем в первую очередь врожденного. Примером второго подхода является терапия на основе ингибиторов контрольных точек иммунитета, для разработки которой исследователям пришлось разобраться в тонких механизмах регуляции активности Т-лимфоцитов.

На примере работы Т-клеточных рецепторов мы увидели, что в активации иммунного ответа важную роль играют прямые клеточные взаимодействия, когда и лиганд (антиген в составе комплекса МНС), и рецептор (TCR) являются мембранными белками. Оказалось, что

такие взаимодействия важны не только для активации лимфоцитов, но и для настройки их активности.

За деликатное управление процессами активации и ингибирования иммунного ответа Т-клеток помимо цитокинов отвечают пары лигандов-рецепторов, названные контрольными точками иммунитета, или *immune checkpoints*. Это еще один пример «удачной» биологической терминологии вроде упоминавшихся выше клеток Лангерганса, не имеющих ни малейшего отношения к островкам Лангерганса. Дело в том, что словом «*checkpoints*» в молекулярной биологии уже давно описывают определенные процессы, происходящие в клетке во время деления. Требуется изрядное напряжение умственных способностей, чтобы разобраться, что *cell cycle checkpoints* и *immune checkpoints* не имеют между собой ничего общего. К тому же по-русски оборот «контрольная точка» выглядит громоздко, ненаучно и вызывает ассоциации с контрольным выстрелом наемного убийцы. Всякий раз, когда в научно-популярном тексте мне приходится писать «ингибитор контрольных точек иммунитета, блокирующих иммунный ответ», ценитель богатства и изящества русского языка во мне корчится от боли. Впрочем, мы давно уже убедились, что иммунология — наука не для слабонервных, так что контрольной точкой больше, контрольной точкой меньше...

Immune checkpoints, как и цитокины, бывают двух типов — активирующие и угнетающие активность иммунных клеток, и конечный результат будет зависеть от баланса этих двух сигналов. В норме ингибирующие контрольные точки позволяют удерживать активность лимфоцитов в пределах разумного, а также регулируют своевременное затухание иммунного ответа. Происходит это следующим образом. На поверхности наивных Т-клеток присутствует много активирующих рецепторов контрольных точек и мало ингибирующих, однако активация TCR запускает не только иммунный ответ, но и производство ингибирующих *checkpoints*. Их уровень постепенно нарастает, и в результате через 7–10 дней острый Т-клеточный ответ начинает затухать.

Этот способ регуляции называется... называется... Правильно — отрицательная обратная связь!

В норме *checkpoints* контролируют баланс между эффективностью и безопасностью иммунной системы — мыши, у которых гены ингибирующих точек искусственно выключали, страдали от сильнейших аутоиммунных расстройств. Однако опухоли используют эту систему для подавления местного иммунитета.

Классическим примером такого молекулярного «злоупотребления» является синтез лигандов к рецептору PD1 на поверхности клеток многих злокачественных опухолей. PD1 — один из наиболее хорошо изученных ингибирующих *checkpoints*. Взаимодействие этого рецептора, находящегося на поверхности Т-клеток, с его лигандами приводит к резкому снижению активности Т-лимфоцитов. Такие ослабленные лимфоциты не способны эффективно уничтожать раковые клетки. Если опухоль синтезирует много лигандов к PD1, то она становится фактически неуязвима для Т-киллеров.

Но что, если попробовать помешать этому взаимодействию? Как мы уже знаем, к белкам, присутствующим на поверхности клеток, достаточно легко можно получить моноклональные антитела и таким образом заблокировать их взаимодействия. Эксперименты показали, что, если заблокировать PD1 или его лиганды, активность Т-клеток в опухоли восстанавливается и они начинают эффективно уничтожать раковые клетки.

Другой контрольной точкой, выбранной для разработки иммунотерапии нового типа, стал белок CTLA4. В норме он играет важную роль в регуляции (ограничении) первичной

активации (прайминга) лимфоцитов и сдерживании аутоиммунных реакций, а в опухолях снижает антираковый иммунный ответ.

От фундаментального открытия к практическому использованию путь неблизкий, но уже в 2000-х годах первые препараты для лечения меланомы на основе ингибиторов контрольных точек иммунного ответа были одобрены для использования. Сейчас исследуются возможности применения этих лекарств для лечения других разновидностей рака. В 2018 году иммунологи Джеймс Эллисон (исследовавший CTLA4) и Тасуку Хондзё (изучавший PD1) получили Нобелевскую премию за открытие контрольных точек иммунитета.

Когда исследования в области иммунотерапии рака только начинались, ученые и медики надеялись, что вот еще немного — и рак будет полностью побежден. Что иммунотерапия окажется той панацеей, которая спасет людей если не ото всех, то по крайней мере от большинства разновидностей злокачественных опухолей. К сожалению, эти надежды не оправдались (и все-таки хорошо, что они были и несколько десятилетий двигали науку вперед!).



Рис. 25. Схема действия терапии на основе ингибиторов контрольных точек иммунитета. Антитела, блокирующие лиганды к рецептору PD-1, уменьшают способность опухоли гасить иммунный ответ, и активные Т-киллеры успешно уничтожают раковые клетки

Вскоре стало понятно, что разные типы опухолей способны с разной эффективностью привлекать иммунные клетки и вызывать иммунный ответ. «Горячие» опухоли, в которых много лейкоцитов, как правило, дают лучший ответ на иммунотерапию, чем «холодные», где иммунных клеток мало. Как ни натравливай Т-киллеры на уничтожение опухолевых клеток, если их недостаточно, толку не будет. Как говорят полководцы, Бог всегда на стороне больших батальонов.

Причины такой различной иммуногенности злокачественных опухолей пока не до конца понятны. Известно, что те из них, где много мутаций и геномных перестроек, в среднем привлекают больше иммунных клеток и вызывают более сильный иммунный ответ, чем опухоли с малым количеством мутаций. И это логично, ведь первые производят больше

антигенов, которые может распознать иммунная система. Однако среди опухолей с примерно одинаковым уровнем генетических перестроек можно наблюдать большой разброс в степени инфильтрации иммунными клетками. Это говорит нам о том, что все не так однозначно.

Успехи иммунотерапии во многом зависят от того, сможем ли мы сделать «холодные» раковые опухоли «горячими», а значит, более видимыми для иммунной системы. В этом смысле перспективным считается сочетание иммуно- и химиотерапии. В «классической» химиотерапии используются вещества, вредящие активно делящимся клеткам. Это приводит к тому, что опухолевые клетки начинают гибнуть. Независимо от того, насколько «холодной» или «горячей» была опухоль изначально, эта массовая гибель привлекает в нее множество иммунных клеток (в первую очередь макрофагов, но не только) и таким образом «разогревает» ее в иммунологическом смысле.

Было высказано предположение — и оно себя оправдало, — что такие «разогретые» опухоли могут оказаться более чувствительными к иммунотерапии. Поэтому сейчас для многих видов рака, которые ранее считались мало восприимчивыми к иммунотерапии, разрабатываются смешанные стратегии лечения. Увы, пока что иммунотерапия не стала «волшебной таблеткой», позволившей решить все проблемы в онкологии разом. Но использование описанных выше методов уже спасло множество жизней, так что история иммунотерапии — это определенно история успеха.

К сожалению, как любая терапия на основе антител, терапия на основе ингибиторов контрольных точек иммунитета пока еще остается очень дорогой, но нет сомнений в том, что постепенно она станет доступной более широкому кругу пациентов. Хочется верить, что со временем появится возможность использовать иммунотерапию не только для лечения, но и для профилактики онкологических заболеваний и мы станем убирать микроопухоли на стадии иммунологического равновесия — прежде, чем они смогут навредить организму.

Третьим многообещающим направлением борьбы с онкологическими заболеваниями, использующим иммунологические наработки, является вакцинация против онкогенных вирусов. Наиболее хорошо изучены в этом смысле папилломавирусы, провоцирующие образование самых разных злокачественных опухолей, но особенно часто рак шейки матки у женщин. Эти вирусы передаются половым путем, многие люди являются их носителями, хотя далеко не у всех, к счастью, развиваются злокачественные опухоли.

Еще в начале 2000-х несколько фармацевтических компаний разработали вакцины против наиболее агрессивных разновидностей папилломавирусов. Сначала этими вакцинами прививали лишь подростков 12–17 лет, поскольку были основания полагать, что вакцинация окажется более эффективной, если проводить ее до начала половой жизни. Однако в 2018 году FDA в США одобрило применение этих вакцин и для лиц старшего возраста, так как было показано, что даже в группе женщин 27–45 лет введение вакцины обеспечило 88%-ную защиту от генитальных кондилом, предраковых эпителиальных дисплазий и рака шейки матки, вульвы и влагалища. (У девушек, привившихся до начала половой жизни, уровень защиты составлял 97–100%.)

Мужчины меньше подвержены опухолям, связанным с папилломавирусом (хотя он увеличивает риск рака полового члена), но и им рекомендуется прививаться, чтобы не заражать своих партнеров. Есть надежда, что в ближайшие десятилетия эту разновидность раков удастся полностью обуздать. Во многих странах прививка против вирусов папилломы человека включена в государственный календарь прививок. В России ее можно сделать за свой счет, и, право же, это одна из лучших возможных инвестиций в собственное здоровье и здоровье своих детей.

Глава 34

УДИВИТЕЛЬНЫЕ ХИМЕРЫ

Еще один перспективный метод иммунотерапии рака — на основе химерных рецепторов антигена (chimeric antigen receptor, CAR) — настолько сложен и высокотехнологичен, что заслуживает отдельной главы. В первой части книги мы познакомились с двумя формами антигенраспознающих рецепторов. Одни из них, В-клеточные рецепторы, синтезируются в двух вариантах — как мембранносвязанные рецепторы и как водорастворимые антитела. Другие — Т-клеточные рецепторы, активирующие два типа Т-клеток: Т-киллеры, способные прямо убивать зараженные и раковые клетки, и Т-хелперы, синтезирующие необходимые цитокины.

Гибридная технология позволяет легко выращивать В-клетки и отбирать нужные антитела. Однако прямая антительная терапия рака — выработать антитела к какому-нибудь белку на поверхности раковых клеток — имеет свои ограничения. Опухоли типа HER2-позитивного рака молочной железы являются скорее исключением, чем правилом. Далеко не все опухоли имеют столь явные маркеры, и даже в тех случаях, когда подходящий белок-мишень вроде бы есть, не все они оказываются одинаково чувствительны к такому лечению.

Это относится прежде всего к так называемым ракам крови (лимфомам, лейкозам и другим), при которых злокачественному перерождению подвергаются клетки, циркулирующие поодиночке. Видимо, антительный сигнал от одной-единственной клетки оказывался недостаточно сильным, чтобы как следует «расшевелить» окружающие клетки врожденного иммунитета. Здесь могли бы помочь клетки-киллеры, однако задача получения Т-клеток с достаточно сильной реакцией на опухолевые антигены очень непростая. Подавляющее большинство таких клеток погибает еще на стадии созревания, ведь многие раковые антигены — это обычные для организма белки, которые просто производятся в избыточном количестве, как уже упоминавшийся HER2. Одним словом, рак крови не слишком хорошо поддается терапии антителами.

Вот если бы в нашем распоряжении была молекула, объединяющая в себе способность антител связывать любой интересующий нас антиген и способность рецептора TCR активировать Т-клеточный ответ... «А почему бы, собственно, и нет?» — задумался однажды израильский иммунолог Зелиг Эшхар. В 1980-е методы молекулярной биологии еще не достигли той точности и изощренности, которую мы имеем сейчас, однако задача получения «химеры» — белка, в котором объединялись бы фрагменты нескольких белков, — уже была по плечу ученым. Для этого требовалось взять два гена, «отрезать» лишнее, «сшить» нужные фрагменты и поместить получившийся искусственный ген назад в клетку.

Это описание может создать впечатление обманчивой простоты, хотя на самом деле задача очень сложна. Эшхару пришлось потратить несколько лет, прежде чем в 1985 году он смог получить работающий химерный рецептор. Разумеется, эта первая «химера» хромала на обе ноги и не годилась для клинического использования. Но начало было положено! Дальнейшее развитие метода становилось делом техники.

Техника, однако, не поспевала за творческой мыслью ученых — лишь в 2000-х годах в руках у исследователей оказались подходящие инструменты. Речь идет прежде всего о методах доставки отредактированных генов в Т-клетку. Попутно ученые усложняли конструкцию рецептора-«химеры», чтобы сделать его более эффективным. Если первое поколение CAR-T (chimeric antigen receptor — так называли новую технологию) содержало

рецептор, состоявший из двух функциональных доменов, то последние поколения приобрели способность не только активировать Т-киллеры, но и усиливать производство вспомогательных цитокинов. Таким образом, модифицированные клетки имели свойства одновременно Т-киллеров и Т-хелперов, что должно было повысить их эффективность.

Клиническое испытание нового метода состоялось лишь в 2010 году — 25 лет спустя после первой публикации! Первым пациентом стала Эмили Уайтхед, шестилетняя девочка с острым лимфобластным лейкозом. Лечение проводил доктор Карл Джун из Пенсильванского университета, потративший несколько лет на доведение экспериментальной технологии до того уровня, чтобы ее разрешили проверить на людях.

Подавляющее большинство детей с острым лимфобластным лейкозом хорошо отвечают на традиционную химиотерапию, но Эмили оказалась среди тех несчастливых 15%, которым она помочь не могла. Девочка выдержала год химиотерапии, но лечение лишь ненадолго приостановило развитие болезни. Лейкоз зашел так далеко, что даже пересадка костного мозга уже не могла спасти ребенка. Родителям предложили поместить смертельно больную девочку в хоспис. Новое средство было ее последним шансом.

Чтобы приготовить модифицированные Т-клетки для Эмили, в лаборатории Джуна из ВИЧ (о котором мы подробнее поговорим дальше) вынули всю его опасную «начинку», а вместо нее в вирусные частицы поместили генетические инструкции по синтезу CAR. Затем этими искусственными вирусами заразили Т-лимфоциты девочки, выделенные из образца ее крови. Генетические инструкции, доставленные с помощью вирусных частиц, превратили Т-киллера в программируемого клеточного убийцу. В случае Эмили эти Т-клетки были ориентированы на распознавание белка CD19 — маркера злокачественных В-лимфоцитов.

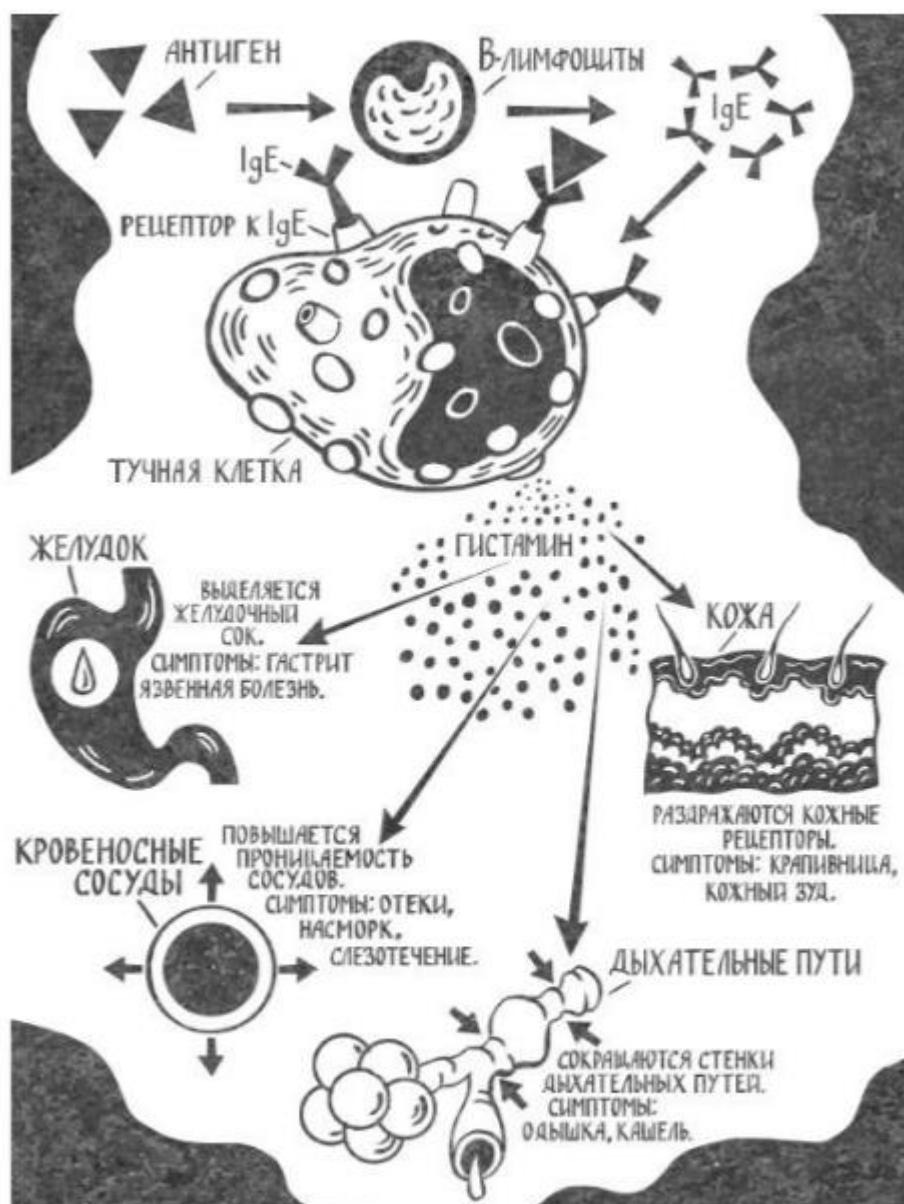


Рис. 26. Аллергическая реакция запускается в результате гиперактивации тучных клеток молекулами IgE

Метод сработал! После нескольких курсов терапии болезнь отступила, и в сентябре 2012 года Эмили Уайтхед вернулась в школу, а также стала настоящей звездой. О ее исцелении рассказали ведущие мировые СМИ, ведь в этой истории были все компоненты настоящего бестселлера: милая девочка, смертельный враг, спасение в последний момент...

Сейчас CAR-T-клеточная терапия одобрена в качестве стандарта лечения пациентов с некоторыми формами агрессивной рефрактерной неходжкинской лимфомы и с рецидивирующим или рефрактерным острым лимфобластным лейкозом. Основной мишенью при этой терапии являются злокачественные В-клетки, так как они несут на своей поверхности специфические молекулы (CD19, CD20 и CD22), которые не характерны для других типов клеток. На стадии клинических исследований находятся CAR-T-клеточные терапии для других форм онкогематологических заболеваний, например В-крупноклеточной лимфомы, хронического лимфолейкоза, малой лимфоцитарной лимфомы. К сожалению, это метод, требующий штучной ручной работы, продолжает оставаться очень дорогим.

Стоимость курса лечения CAR-T-клетками составляет около 500 тысяч долларов, и едва ли она заметно снизится в ближайшее время. Кроме того, для опухолей, развившихся не из клеток кроветворной системы, эту терапию пока адаптировать не удалось.

Признаюсь, у меня есть личный интерес к этой технологии. В 2018 году, когда Элиссон и Хондзё получили Нобелевскую премию за иммунотерапию рака, мы с братом поспорили, получат ли престижную премию изобретатели CAR-T-технологии в ближайшие 10 лет. Брат настроен оптимистично, я же, зная, как любит Нобелевский комитет «потянуть», очень сомневаюсь, что методу воздадут должное в этом десятилетии. Посмотрим, кому достанется бутылка хорошего кальвадоса. Впрочем, это тот случай, когда я определенно предпочитаю проиграть, потому что CAR — не просто эффективная медицинская технология, но по-настоящему красивая, ювелирная молекулярная биология, которая, безусловно, заслуживает самого высокого признания!

Глава 35

ИММУНОДЕФИЦИТ. СПИД

На примере цитокинового шторма мы убедились, что гиперактивность иммунитета разрушительна для организма, но другая крайность — ослабленный иммунный ответ, иммунодефицит — ничуть не лучше. Только представьте себе город, в котором царит беззаконие. Как Готэм в историях о Бэтмене, только хуже, гораздо хуже... Долго ли сможет он поддерживать хоть сколько-нибудь сложную инфраструктуру: дороги, электричество, канализацию, транспорт? Нет. Очень скоро в нем воцарятся хаос и разрушение. То же самое происходит в человеческом теле, когда иммунная система не справляется со своими задачами.

Существует множество форм иммунодефицита, связанных с дефектами генов, важных для функционирования иммунной системы, но до 1980-х годов об этих редких заболеваниях знали только специалисты. Любой выраженный иммунодефицит резко снижает шансы организма дожить до репродуктивного возраста, так что в ходе естественного отбора дефектные гены безжалостно изымались из популяции (вместе со своими носителями, увы), а случайные мутации в иммунных генах хотя и неизбежны, но редки. Например, такая форма генетически обусловленного иммунодефицита, как болезнь Брутона, или X-сцепленная агаммаглобулинемия, при которой не созревают В-лимфоциты, встречается у мальчиков с частотой всего лишь 1:250 000.

Огден Карр Брутон, открывший этот синдром, был врачом-педиатром. Один из его маленьких пациентов, восьмилетний Йозеф, постоянно болел воспалением легких. Детальный анализ крови позволил выявить причину этого — острый дефицит антител. В 1952 году врач опубликовал результаты исследования в специализированном медицинском журнале. Так появилось первое научное описание врожденного иммунодефицита. Через несколько десятков лет удалось установить его генетическую причину — ею оказалась поломка в X-хромосоме.

Что же до легких иммунодефицитов, то их часто трудно даже назвать заболеваниями в полном смысле слова. Так, например, дефицит IgA встречается с частотой 1:600. Однако это «болезнь» из серии «здоровых нет, есть недообследованные». Большинство людей (85–90%) с подобной особенностью не имеют никаких симптомов, остальные чуть более подвержены простудам и некоторым аутоиммунным заболеваниям, чем те, у кого IgA синтезируется в нормальных количествах, — и это все. Видимо, другие клетки и активные молекулы иммунной системы успешно компенсируют недостаток IgA.

Словом, долгие годы тема иммунодефицитов находилась на периферии биомедицинских исследований и изучалась главным образом в контексте применения иммуносупрессивной терапии при трансплантации органов или как побочный эффект антираковой химиотерапии. Ситуация изменилась в 1981 году, когда Центр по контролю и профилактике заболеваний США опубликовал доклад с описанием пяти случаев пневмоцистной пневмонии (заболевания, вызываемого грибом *Pneumocystis jirovecii*, для человека с нормальной иммунной системой неопасным) и 26 случаев саркомы Капоши у ранее здоровых гомосексуалов из Лос-Анджелеса и Нью-Йорка и связал их с хроническим системным угнетением иммунного ответа у пациентов. Первоначально болезнь была описана как «гей-связанный иммунодефицит» (Gay-related immune deficiency; GRID). Однако в течение последующих нескольких месяцев выяснилось, что аналогичные состояния, характеризующиеся резким ослаблением иммунитета, встречаются также у инъекционных наркоманов и некоторых пациентов, перенесших переливание крови (независимо от их сексуальной ориентации). Термин GRID был признан вводящим в заблуждение, и в обращение вошла аббревиатура AIDS (acquired immunodeficiency syndrome — синдром приобретенного иммунодефицита, СПИД). В 1983 году из культуры клеток больного человека удалось выделить вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и установить, что он является причиной СПИДа.

До появления COVID-19 ВИЧ, безусловно, лидировал по числу научных публикаций, и на сегодняшний день он является, пожалуй, самой хорошо изученной вирусной инфекцией. Анализ механизмов развития этого заболевания и разработка методов его лечения и профилактики были основными вызовами молекулярной биологии конца XX века. Они до сих пор сохраняют свою актуальность, хотя в 2019–2021 годах пришелец из Уханя всерьез скорректировал научные приоритеты. С точки зрения фундаментальной иммунологии СПИД интересен тем, что позволил лучше понять значение Т-хелперов для полноценного развития иммунного ответа, которое долгое время оставалось недооцененным.

Жизненный цикл вируса иммунодефицита начинается по уже знакомой нам схеме проникновения в клетку, только «якорем» для вирусной частицы оказывается белок CD4. Это рецептор присутствует на поверхности многих клеток организма, но больше всего его на Т-хелперах (другое название — CD4+ Т-лимфоциты), поэтому именно их инфекция поражает в первую очередь. При связывании с CD4 белок вирусной оболочки gp120 изменяет свою форму и дополнительно связывается еще с рецепторами CXCR4 и CCR5. После этого мембрана клетки и оболочка вируса сливаются, и наследственный материал вируса попадает в цитоплазму клетки.

Как и SARS-CoV-2, ВИЧ является РНК-содержащим вирусом, но в их жизненных циклах имеется важное различие. Коронавирусы синтезируют белки для новых вирусных частиц напрямую с материнской вирусной РНК, а жизненный цикл ВИЧ включает в себя стадию ДНК. Такие вирусы получили название ретровирусов. Их неприятная особенность — способность встраиваться в ДНК зараженных клеток и таким образом прятаться от иммунного ответа.

После проникновения содержимого ВИЧ в клетку происходит процесс обратной транскрипции — перенос информации с вирусной РНК на ДНК посредством вирусного белка обратной транскриптазы. Обратная она потому, что обычно в клетке все наоборот: информация переносится с ДНК на РНК (а с РНК в последовательность аминокислот белков). РНК по сравнению с ДНК очень нестабильна, она мутирует в десятки тысяч раз быстрее. Это одна из причин, почему иммунная система не может справиться с ВИЧ: он слишком быстро изменяется.

После обратной транскрипции геном вируса встраивается в геном человека другим вирусным белком — интегразой. Здесь он может затаиться на несколько лет, никак себя не проявляя. Вирус начинает размножаться в активированных (делящихся) Т-лимфоцитах, хотя в незначительной степени этот процесс происходит и в неделящихся клетках. Вот почему ВИЧ в настоящее время практически неизлечим: лекарства эффективно сдерживают размножение вируса, но в организме пациента навсегда остаются его дремлющие копии, невидимые для иммунной системы, но способные пробудиться в любой момент.

«Будильником» для вируса СПИДа служит активация клетки: регуляторный участок, запускающий копирование вируса, содержит последовательность, похожую на последовательность для связывания NF-κB — одного из основных транскрипционных факторов, активирующих иммунный ответ. С учетом того, что ВИЧ заражает в основном Т-хелперы, мы получаем интересную картину: пока клетка не активирована, вирус спит; как только клетка начинает выполнять свою функцию (иммунитет) — вирус просыпается и убивает ее. Можно также добавить, что при ВИЧ-инфекции активируются в первую очередь те клоны Т-клеток, которые специфичны для ВИЧ-белков, то есть сначала инфекция убивает именно те Т-клетки, которые способны ее распознать, а уже потом все остальные. После того как копия вируса в геноме клетки активируется, на ее поверхности появляются белки gp41 и gp120, а в цитоплазме — остальные вирусные белки и вирусная РНК. И через некоторое время от зараженной клетки начинают отпочковываться все новые и новые копии ВИЧ.

Каким же именно образом ВИЧ уничтожает иммунную систему? В основном все сводится к включению у Т-клеток запрограммированной гибели, или апоптоза (того самого, что управляет жизнью и смертью Т-клеточных клонов во время их развития). Если же они не погибают сами, то их, как любые зараженные вирусами клетки, уничтожают Т-киллеры. Часть вирусных белков gp120 и Tat выбрасывается зараженной клеткой в кровоток, и это оказывает токсическое действие на организм.

Свободный белок gp120 налипает на все клетки CD4⁺ (в том числе и здоровые), что вызывает определенные последствия.

Белок CD4 важен для взаимодействия Т-хелпера с фагоцитом, при слипании же CD4 с gp120 Т-хелпер перестает выполнять эту функцию.

Белок gp120 является чужеродным, поэтому на него образуются антитела; после оседания gp120 на здоровые клетки они маркируются антителами и уничтожаются иммунной системой.

После обильного связывания Т-хелпером gp120 клетка умирает сама. Дело в том, что CD4 — это корецептор TCR, главного рецептора Т-клеточного ответа. В норме эти рецепторы активируются вместе. Если же активируется лишь один из них, это является сигналом, что что-то пошло не так, и клетка от греха подальше устраняется путем апоптоза.

Помимо Т-хелперов, CD4 присутствует на поверхности множества других клеток: предшественников Т-киллеров/Т-хелперов, дендритных клеток, макрофагов/моноцитов, эозинофилов, нейронов (!), мегакариоцитов, клетках поперечно-полосатых мышц, астроцитов, олигодендроцитов (последние два типа клеток питают нейроны). Все они заражаются ВИЧ, но высокотоксичен он лишь для Т-хелперов. Это и определяет основное клиническое проявление СПИДа — значительное уменьшение количества Т-хелперов в крови. Однако для других клеток заражение тоже не проходит бесследно: у больных СПИДом часто снижена свертываемость крови, имеются неврологические и психиатрические отклонения, наблюдается общая слабость.

ВИЧ-инфекция характеризуется многолетним течением с постоянным прогрессирующим снижением иммунитета, что в итоге приводит к развитию различных сопутствующих инфекционных заболеваний, злокачественных опухолей. В клиническом течении ВИЧ-инфекции врачи выделяют следующие периоды:

- инкубационный;
- ранних клинических проявлений (острый);
- латентный (скрытый);
- развития вторичных заболеваний;
- терминальный, также называемый СПИДом.

Обратите внимание: инфицированный человек заразен на всех стадиях развития болезни, но особенно в острый период и на стадии СПИДа, что связано с интенсивным размножением вируса в это время.

Инкубационный период длится от момента проникновения вируса в организм до появления первых клинических признаков заболевания. Его продолжительность колеблется от двух недель до года (в среднем три месяца) и завершается развитием острой первичной инфекции. Частый характерный признак этого периода — появление антител к ВИЧ.

Период ранних клинических проявлений ВИЧ-инфекции у многих пациентов протекает по типу острой респираторной инфекции, длится одну-две недели и проявляется типичными симптомами: фебрильной лихорадкой (с температурой выше 38 °C), увеличением лимфатических узлов, головной болью, слабостью, кашлем, насморком, различными видами сыпи. Это болезненное состояние проходит без какого-либо лечения и особого беспокойства у пациента не вызывает.

Вслед за острым наступает латентный период, который может длиться долгие годы. Средняя продолжительность жизни инфицированного человека, не получающего лечения, оценивается сейчас в 10–15 лет. Единственным типичным клиническим проявлением ВИЧ-инфекции на этой стадии является увеличение нескольких групп лимфатических узлов. В этот период самочувствие пациента обычно не нарушено, он ведет обычный образ жизни и о своем ВИЧ-статусе узнает случайно при прохождении, например, диспансеризации. В этом нет ничего удивительного, ведь определить по внешнему виду, инфицирован человек ВИЧ или нет, невозможно.

Затем наступает период вторичных заболеваний, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами. При здоровой иммунной системе они не могут нанести особого вреда организму, но на фоне иммунодефицита вызывают различные угрожающие жизни состояния. Появление этих оппортунистических заболеваний связано с уровнем CD4-лимфоцитов: чем он ниже, тем агрессивнее протекает заболевание.

СПИД — терминальная стадия ВИЧ-инфекции — может протекать от шести месяцев до двух лет в различных формах, среди которых наиболее распространены:

- легочная (чаще всего развивается пневмоцистная пневмония);
- кишечная (заболевания, обусловленные дрожжеподобными грибами рода *Candida*, микобактерией туберкулеза, сальмонеллами, цитомегаловирусами);
- поражение центральной нервной системы (опухоли головного мозга, менингит, энцефалит, абсцессы головного мозга и др.);
- поражения кожи (саркома Капоши);
- поражения слизистых оболочек (длительно незаживающие язвы).

Во всех перечисленных случаях механизм развития угрожающих жизни состояний один и тот же — воспользовавшись тем, что ВИЧ-инфекция обезглавила защитные силы организма, активизируются возбудители других заболеваний: бактерии, вирусы, грибы, простейшие. От этой вторичной инфекции больной СПИДом, как правило, и погибает.

Основным способом лечения, а точнее, сдерживания ВИЧ на сегодняшний день является антиретровирусная терапия (АРТ). Используемые препараты препятствуют репликации ВИЧ в организме человека, воздействуя на разные стадии его жизненного цикла.

В настоящее время рекомендованный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) алгоритм состоит из нескольких схем терапий, которые меняют в зависимости от состояния больного. Причин для этого много: вирусологическая неудача, плохая переносимость, неудобство режима для пациента и другие. Разнообразие препаратов позволяет успешно подобрать эффективную схему лечения для большинства больных.

Несмотря на то что полностью удалить вирус из организма невозможно, если рано его обнаружить и начать терапию, ВИЧ-инфекция становится скорее хронической, а не смертельной болезнью. За последние два десятилетия благодаря комбинированной антиретровирусной терапии прогноз для ВИЧ-позитивных пациентов стал гораздо лучше. Однако доступ к лечению в разных странах различается кардинально, и, следовательно, продолжительность жизни тоже значительно варьирует. В странах с низким и средним уровнем доходов для пациентов возраста 20 и 35 лет она составляет 28,3 и 25,6 года соответственно. Интересно, что наблюдаются и гендерные различия: ВИЧ-позитивные женщины могут рассчитывать на несколько дополнительных лет жизни по сравнению со сверстниками-мужчинами с таким же статусом.

В богатых странах с высоким уровнем дохода разницы в продолжительности жизни ВИЧ-позитивных мужчин и женщин нет. Да и само количество ожидаемых лет жизни после постановки диагноза впечатляет: для пациентов возраста 20 и 35 лет это 43,3 и 32,2 года соответственно. То есть сегодня 20-летний носитель ВИЧ, регулярно получающий терапию, имеет хорошие шансы дожить до 60–70 лет (к тому же за это время наверняка появятся новые, более эффективные и безопасные способы терапии). Однако говорить о победе над СПИДом пока еще преждевременно, ведь во многих странах, в том числе в России, ситуация с распространением этого заболевания продолжает оставаться очень тяжелой, а доступ к терапии затруднен. Профилактика СПИДа, которой уделялось много внимания в 1990-е, во многих странах сошла на нет, и эпидемиологи боятся, что, расслабившись, мы имеем шансы получить новый всплеск заболеваемости.

Говоря об иммунодефицитах, невозможно не затронуть модную нынче тему ослабленного иммунитета — диагноз, который с легкостью ставят себе и другим «диванные доктора». В основе такого самодиагностирования, а затем и самолечения лежит ошибочное представление о том, что человек с «хорошим иммунитетом» вообще не должен болеть. Соответственно, любая простуда интерпретируется такими людьми однозначно: упал иммунитет. Но с научной точки зрения гораздо важнее не сколько раз в году человек болеет, а чем он болеет и как. Признаками иммунодефицита являются долгоиграющие тяжелые заболевания: воспаление легких, хронические грибковые инфекции, раны и царапины, не заживающие месяцами... Они действительно могут указывать на проблемы с иммунитетом, а тот факт, что в один год вы перенесли одну-две, а в другой — четыре-пять неосложненных ОРВИ, не говорит ни о чем, кроме того, что год на год не приходится.

Особенно тема «плохого иммунитета» волнует, естественно, родителей — их, в принципе, вопросы здоровья беспокоят больше, чем какую-либо другую категорию людей,

причем проблема эта интернациональная. Немецкий врач-педиатр Михаэль Хаух в своей книге «Иммунитет. Как у тебя дела?» описывает следующие критерии, которыми руководствуются он и его европейские коллеги, анализируя состояние здоровья своих маленьких пациентов: «Нормой для детей 3–5 лет считается 5–8, максимум 12 простудных заболеваний с повышением температуры в год. Инфекции, протекающие без температуры или с незначительным повышением, не считаются. 8–12 эпизодов заболеваний — это тяжелая простуда с высокой температурой каждые три недели с октября по март» [18]. (18. Цит. по: Хаух М., Хаух Р. Иммунитет. Как у тебя дела? — М.: Бомбора, 2020.) Так что расслабьтесь, дорогие родители, и не ищите иммунодефицит там, где его нет, — не мучайте себя и ребенка шарлатанскими снадобьями для «усиления иммунитета».

Самым мнительным родителям Хаух предлагает сверить свои наблюдения над здоровьем ребенка со шпаргалкой «ELVIS», разработанной немецкими врачами для диагностирования иммунодефицита у детей и взрослых.

Нетипичные возбудители (E — *ungewöhnlicher Erreger*): болезнь вызвана микроорганизмами, которые обычно безопасны для человека (оппортунистическая инфекция, например пневмоцистная пневмония у больных СПИДом).

Нетипичная локализация (L — *ungewöhnliche Lokalisation*): инфекция проявляет себя в «необычном» органе (например, инфекцией, характерной для среднего уха, поражена печень).

Нетипичное течение (V — *ungewöhnlicher Verlauf*): инфекция, сопровождающаяся повышением температуры, возникает несколько раз подряд, и каждый из них длится дольше, чем одна неделя, а антибиотики при этом не оказывают эффекта.

Нетипичная интенсивность (I — *ungewöhnliche Intensität*): возникает генерализованная инфекция (например, насморк, бронхит или небольшое воспаление на коже сопровождается воспалением оболочек головного мозга, костей или абсцессами внутренних органов).

Нетипичное количество эпизодов (S — *ungewöhnliche Summe*): человек болеет слишком часто (при этом нужно иметь в виду, что то, что часто для взрослых, для дошкольников и младших школьников является вариантом нормы).

Только наличие одного или нескольких симптомов из этого списка дает основания заподозрить серьезные проблемы с иммунной системой. Все остальные 99,99% жалоб, которыми мнительные родители атакуют врачей, являются возрастной нормой.

Глава 36*

СУЕТА ВОКРУГ РЕЦЕПТОРА — ОТ «БЕРЛИНСКОГО ПАЦИЕНТА» К БЛИЗНЕЦАМ ИЗ КИТАЯ

Мы уже говорили о рецепторе CCR5, который важен для проникновения ВИЧ в лимфоцит. Это один из рецепторов к хемокинам — белкам, управляющим движением иммунных клеток. С этим рецептором связана драматическая история, наглядно иллюстрирующая, как передовые научные достижения оборачиваются сложными этическими проблемами.

В 1980-е годы, когда ВИЧ-инфекция вышла за рамки малочисленных и достаточно закрытых сообществ (гомосексуальных и потребителей наркотических веществ) и стала всемирной проблемой, появились первые данные, что есть небольшой процент людей, устойчивых к этой болезни. В то время ВИЧ был уже распространен в Европе и Америке, но еще не был взят под контроль, и людям делали переливания крови без специальных тестов на этот вирус. В результате часть пациентов, которым регулярно делали переливания (например, больные гемофилией), заразилась ВИЧ, а часть — нет. Генетический анализ позволил установить причину подобной устойчивости. Оказалось, что у большинства людей,

которых ВИЧ «не брал», имелась мутация в гене CCR5, из-за чего белок-рецептор синтезировался лишь частично. В кодирующем гене был утрачен фрагмент длиной в 32 нуклеотида (в научной литературе эту мутацию стали обозначать CCR5-Δ32, где Δ обозначает делецию, то есть потерю участка определенной длины).

Обследование пациентов, не заразившихся вирусом после частых трансфузий, показало, что у 16,3% из них оба гена CCR5 были дефектны, что значительно превышает 1–2% — среднее количество обладателей двух дефектных копий гена в популяции. Эта устойчивость не является полной, некоторые штаммы ВИЧ заражают и таких людей. Зато — хорошая новость! — она в какой-то степени проявляется даже у гетерозигот (имеющих одну копию мутированного и одну копию обычного CCR5).

На сегодняшний день в мире известно три пациента, полностью излечившихся от этой инфекции (причем для всех троих врачи избрали один и тот же способ лечения). Двух из них мир знает лишь по прозвищам «лондонский пациент» и «дюссельдорфский пациент». Но третий — «берлинский пациент» — разрешил врачам открыть свое имя и историю заболевания широкой публике.

Пациентом, вылечившимся от СПИДа, стал американец Тимоти Рэй Браун, родившийся в 1966 году. Диагноз был поставлен Брауну в 1995 году во время учебы в Берлине, из-за чего он и получил прозвище «берлинский пациент». Десять лет после этого Тимоти получал антиретровирусную терапию и чувствовал себя хорошо. Однако в 2005 году в дополнение к ВИЧ-инфекции у него обнаружился еще и острый миелоидный лейкоз — злокачественное перерождение клеток — предшественников лейкоцитов в костном мозге. Тимоти прошел несколько курсов химиотерапии, однако болезнь не отступала. Последним шансом оставалась пересадка костного мозга от здорового донора. Найти такого для пересадки бывает непросто, но хотя бы в этом Тимоти повезло: в банке, куда его направили, оказалось больше 200 доноров с подходящими характеристиками совместимости. Было из кого выбрать, и лечащий врач предложил «берлинскому пациенту» эксперимент — взять для пересадки клетки костного мозга у донора с мутацией CCR5-Δ32, предполагая, что такая пересадка может не только победить рак, но и облегчить течение ВИЧ-инфекции. Гарантировать успех, разумеется, никто не мог, но Тимоти согласился рискнуть. В 2007 году группа берлинских врачей под руководством Геро Хюттера пересадила в организм пациента стволовые клетки с мутантным CCR5, которые дают начало лейкоцитам с иммунитетом к ВИЧ. Сначала дело не заладилось, после трансплантации организм Тимоти выдал сильнейшую реакцию «трансплантат против хозяина», но, к счастью, врачам удалось взять ее под контроль.

В конце концов «берлинскому пациенту» повезло даже больше, чем можно было рассчитывать: через три месяца после трансплантации в организме Тимоти больше не обнаруживались не только злокачественные клетки, но и следы ВИЧ. Вирус погиб вместе со старыми иммунными клетками Тимоти и не смог заразить новые.

Почему же ВИЧ все еще считается неизлечимым заболеванием? Потому что операция, подобная той, что перенесли «берлинский пациент» и двое его «коллег», связана с огромным риском для жизни. В случае Тимоти с его уникальной комбинацией ВИЧ-статуса и рака крови риск был оправдан, но для подавляющего большинства носителей ВИЧ-инфекции регулярный прием антиретровирусных препаратов является более безопасным и, следовательно, предпочтительным способом сохранения здоровья.

Есть еще одна проблема, из-за которой подход, использованный для лечения «берлинского пациента», никак не может стать массовым. Это недостаток доноров костного

мозга с необходимыми характеристиками. Подобрать донора сейчас и так очень сложно (риск получить реакции несовместимости при пересадке костного мозга намного выше, чем при переливаниях крови), а ведь он еще должен быть обладателем двух мутантных копий CCR5. Таких людей слишком мало!

Однако, являясь, по существу, примером медицинского курьеза, история «берлинского пациента» стала своего рода предисловием к другой научной и человеческой драме. Она разыгралась в Китае в 2018–2019 годах, когда талантливый и амбициозный ученый Хэ Цзянькуй решил искусственно воспроизвести мутацию CCR5 в человеческих эмбрионах и на свет появились первые генетически модифицированные человеческие существа — близняшки Лулу и Нана.

В чем же заключается суть знаменитого эксперимента по редактированию генома человека? Взяв неоплачиваемый отпуск в университете, ученый начал работать в городской больнице. Там он отбирал пары, которые желали иметь детей, — мужчина должен был быть ВИЧ-положительным, а женщина здоровой — и предлагал им принять участие в эксперименте. Позже пары утверждали, что понятия не имели о том, что исследования Хэ Цзянькуя были нелегальными, ведь, в конце концов, дело происходило в государственном госпитале. Ученый взял сперму и яйцеклетки у нескольких пар, провел экстракорпоральное оплодотворение, а затем отредактировал геномы полученных эмбрионов с помощью технологии CRISPR/Cas9, создав делецию, придающую устойчивость к ВИЧ. Все сохранялось в тайне до самого рождения детей в ноябре 2018 года, когда ученый публично объявил о своем эксперименте, предъявив миру первых генетически модифицированных младенцев.

Реакцией на деятельность Хэ Цзянькуя стала волна критики и озабоченности судьбой детей. Коллеги были возмущены безответственностью китайского ученого: преследуя цель «вывести» людей, нечувствительных к вирусу СПИДА, он просто проигнорировал существование форм ВИЧ, которые используют не CCR5, а другой рецептор. Высказывались опасения, что технология CRISPR/Cas9 еще не до конца обкатана: ее применение на человеческих эмбрионах может повлечь такие неприятности, как мозаицизм (когда часть клеток организма несет нормальный ген, а часть — его мутантную версию) и появление злокачественных опухолей.

На страницах научных изданий развернулась бурная дискуссия о допустимости экспериментов с человеческими геномами. Дело в том, что мутация, обеспечивающая защиту от СПИДА, отнюдь не безопасна для организма. Так, у носителей двух мутантных генов CCR5 повышена смертность при таком простом и распространенном заболевании, как грипп, хуже прогноз при заражении вирусом лихорадки Западного Нила, чаще встречаются осложнения при тропической болезни Шагаса и даже отмечены нарушения функций мозга. В июне 2019 года было опубликовано исследование, проведенное на более чем 400 тысячах добровольцев старше 40 лет. Оказалось, что у носителей двух мутантных копий гена из-за серьезных нарушений работы иммунной системы на целых 20% меньше шансов дожить до 76 лет, тогда как носители одной дефектной копии практически не отличаются по продолжительности жизни от тех, у кого мутации нет. Навсегда вписав свое имя в историю науки, Хэ Цзянькуй одновременно стал изгоем научного мира, и вряд ли ему когда-нибудь представится шанс продолжить свои исследования.

Общественным порицанием дело не ограничилось. Южный научно-технологический университет (SUSTech), сотрудником которого являлся Хэ Цзянькуй, сразу же открестился от его деятельности, заявив, что Хэ проводил исследования за пределами их кампуса в нерабочее время и другие сотрудники университета ничего не знали о проекте. Китайские

власти тут же запретили Хэ Цзянькую заниматься наукой, заявив, что его деятельность «чрезвычайно отвратительна по своему характеру» и незаконна. В декабре 2019 года ученый был приговорен к трем годам лишения свободы и штрафу в три миллиона юаней (более 400 тысяч долларов) за нарушение законодательства в области экспериментов над людьми и проведение медицинских процедур без лицензии.

Хэ Цзянькуй попал в тюрьму, но эта попытка китайских властей поставить точку в неприятной и скандальной истории не снимает вопроса, поставленного самим фактом подобного эксперимента. Где в науке о живом пролегает граница между возможным и должным, между свободой научного поиска и правами человека? Ответ на него нам в любом случае придется сформулировать в самое ближайшее время.

Запомни сам и расскажи другим



К сожалению, для жителей России информация о ВИЧ-инфекции важна не только с теоретической, но и с самой что ни на есть практической точки зрения. Еще в 2015 году общее число россиян, инфицированных ВИЧ, составило больше миллиона человек, и их становится все больше. Это означает, что в близком кругу знакомых людей (это в среднем 150–200 человек) у каждого из нас с высокой вероятностью есть ВИЧ-положительный человек. Скорее всего, это человек в латентной стадии заболевания, не подозревающий, как беспечный герой сериала «Звоните ДиКаприо!», что он болен. Чтобы понимать, как обезопасить себя, но одновременно не впасть в паранойю, важно знать следующую ключевую информацию об этой инфекции.

Как передается ВИЧ-инфекция

Заражение может произойти при попадании инфицированной крови в кровоток незараженного человека при инъекции нестерильным шприцем, переливании крови либо половым путем. Других путей заражения ВИЧ-инфекцией не зарегистрировано!

Бытовое заражение ВИЧ считается невозможным, так как вирус живет вне организма всего несколько минут. Тем не менее для профилактики инъекционной передачи ВИЧ лучше исходить из того, что использованный шприц может содержать живой вирус в течение нескольких суток. А еще лучше в принципе не пользоваться использованными шприцами.

Невозможно заразиться ВИЧ через объятия и рукопожатия. Неповрежденная кожа — барьер для вируса.

ВИЧ содержится только в крови, сперме, влагалищном секрете и грудном молоке. Через одежду, постельное белье, полотенца вирус не может передаваться, даже если на них попала жидкость, в которой он содержится. Это связано с тем, что ВИЧ очень быстро погибает вне организма. За 20 лет эпидемии не наблюдалось случаев бытовой передачи вируса в парах, где один партнер был ВИЧ-положительным, а другой ВИЧ-отрицательным.

ВИЧ нельзя заразиться в бассейне, ванне и бане, так как вирус нежизнеспособен в воде и, кроме того, кожа является надежным барьером, который он не может преодолеть.

ВИЧ не передается через укусы кровососущих насекомых и при контактах с

животными. Он может жить и размножаться только в человеческом организме. Никакие животные не являются переносчиками ВИЧ. В организме кровососущих насекомых, например комаров, ВИЧ не способен размножаться и быстро погибает.

ВИЧ нельзя заразиться через поцелуй. Для того чтобы этот вирус передался при поцелуе, два человека с открытыми ранами в ротовой полости должны долго и «проникновенно» целоваться, при этом у одного из них должна быть высокая концентрация вируса в крови. В слюне больного человека вирус присутствует, но его концентрация в этой физиологической жидкости очень низка и недостаточна для заражения.

Из всего вышесказанного следует, что контакт с ВИЧ-положительным человеком опасен только в том случае, если вы собираетесь заниматься с ним незащищенным сексом или использовать один на двоих шприц. В любых других случаях опасность заражения ВИЧ-инфекцией отсутствует, и отвергать носителей вируса, нарушать их права или просто бояться контакта с ними не стоит!

Факторы, повышающие риск заражения ВИЧ:

- незащищенный анальный или вагинальный секс;
- наличие другой инфекции, передающейся половым путем, например сифилиса, герпеса, хламидиоза, гонореи и бактериального вагиноза;
- совместное пользование зараженными иглами;
- небезопасные инъекции, переливания крови, медицинские процедуры, включающие нестерильные разрезы или прокалывание;
- случайные травмы от укола иглой, в том числе среди работников здравоохранения.

Диагностика вируса. В каких случаях необходимо сдать анализ крови на ВИЧ:

- после незащищенного (или если презерватив порвался) полового контакта с новым партнером;
- если настоящий или прошлый половой партнер ВИЧ-инфицирован;
- после использования одних и тех же игл или шприцев для введения наркотических препаратов;
- в случае выполнения татуировок или пирсинга в домашних условиях, где сложно правильно стерилизовать инструменты;
- после контакта с кровью ВИЧ-инфицированного человека;
- если ваш половой партнер подвергся любой опасности инфицирования вирусом.

Основные профилактические методы, позволяющие уменьшить риск заражения вирусом иммунодефицита и развитие СПИДа

Использование презервативов — правильное и постоянное во время любых форм сексуальных контактов с новыми партнерами. Фактические данные свидетельствуют о том, что мужские латексные презервативы на 85% или более защищают от ВИЧ и других инфекций, передаваемых половым путем (ИППП).

Постэкспозиционная профилактика (ПЭП). Если незащищенный половой контакт все же произошел, то применение антиретровирусных препаратов в течение 72 часов после него способно предотвратить заражение ВИЧ. ПЭП включает консультирование, оказание первой помощи, тестирование на ВИЧ и проведение 28-дневного курса лечения антиретровирусными препаратами с последующей медицинской помощью. Для проведения ПЭП необходимо обратиться к врачу-инфекционисту или в региональные центры профилактики и борьбы со СПИДом.

Тестирование на ВИЧ. Всем людям, подвергающимся воздействию каких-либо факторов риска, настоятельно рекомендуется регулярно проходить тестирование на ВИЧ и другие инфекции, передающиеся половым путем, с тем чтобы они могли узнать о своем

инфекционном статусе и незамедлительно получить доступ к необходимым услугам по профилактике и лечению. ВОЗ также рекомендует пройти тестирование постоянным партнерам, прежде чем отказываться от использования презерватива в моногамных отношениях.

Ликвидация вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. Передачу вируса от ВИЧ-позитивной матери ее ребенку во время беременности, родов и грудного вскармливания можно почти полностью предотвратить при условии, что и мать, и дитя своевременно получили антиретровирусную терапию.

Глава 37

РАК, ИММУНОДЕФИЦИТ И ЭВОЛЮЦИЯ ВИРУСОВ

Вот уже два года мировая наука живет под лозунгом «Все силы на борьбу с коронавирусной инфекцией!», и на какую иммунологическую тему ни начини писать, рано или поздно вырuling к ковиду. Тема иммунодефицита — не исключение. Наблюдения за тем, как ведет себя SARS-CoV-2 в организмах людей с ослабленным иммунитетом, дали ценную, хотя и не слишком обнадеживающую информацию об эволюции вирусных инфекций.

Известно, что определенные типы химических воздействий могут угнетать иммунитет. Иммунные клетки активно делятся, поэтому антираковая химиотерапия вызывает нарушение функционирования иммунной системы. К счастью, оно временно и обратимо. Однако бывает, что лечение длится годами, и это может вызвать у больных состояние хронического иммунодефицита.

За одной такой пациенткой, которая, проходя химиотерапию против лимфомы, заразилась коронавирусом, российские ученые наблюдали почти год. В организме человека без иммунодефицита вирус присутствует около двух недель, и даже тяжелые пациенты редко проводят в больнице больше месяца — за это время они либо идут на поправку, либо умирают. Однако у этой пациентки болезнь длилась более 300 дней — без малого год! И все это время в ее организме более или менее интенсивно размножались вирусные частицы. Ученые регулярно брали пробы биологического материала больной, выделяли из них вирусную РНК и смотрели, как эволюционирует вирус.

Закон молекулярной эволюции гласит, что чем больше раз копируется ДНК или РНК, тем многочисленнее мутации в получившихся вирусах. И действительно, если за короткое время пребывания в организме обычного пациента в геноме вируса образуется одна-две мутации, то у вируса, эволюционирующего в условиях подавленного иммунитета, их несколько десятков. У пациентки с лимфомой таких мутаций в конце концов оказалось больше 30. Часть из них совпала с мутациями в более агрессивном британском варианте вируса (хотя изначально пациентка была заражена классическим штаммом). Этот факт косвенно подтверждает гипотезу о том, что британский вариант мог произойти от вируса, эволюционировавшего в организме человека с нарушенным иммунным ответом. Похожие результаты были получены также учеными из других стран.

Опасность столь стремительной эволюции вируса заключается в возможности появления его более смертельных и быстро распространяющихся форм. Вакцины, разработанные против первоначального варианта вируса, оказываются менее эффективными против следующих. В настоящий момент мы уже видим это на примере штамма «дельта». Вакцины, разумеется, можно доработать, но мы всегда будем с этим отставать: вирусу, в отличие от фармацевтических компаний, свои изменения ни с кем согласовывать не нужно. И хотя SARS-CoV-2 пока демонстрирует относительно невысокую (для РНК-вируса)

скорость мутаций, ее достаточно, чтобы значительно затруднить выход из эпидемии.

Все, что мы можем сделать сейчас, — это постараться максимально оградить людей с иммунодефицитом от риска заражения. В случае, если они все-таки подхватывают инфекцию, на время лечения необходимо максимально ограничивать их контакт с внешним миром, чтобы помешать новым вариантам вируса вырваться на свободу. Однако эти планы едва ли реализуемы сейчас, когда во многих странах медицина работает на пределе (и за пределами) своих возможностей. Остается надеяться лишь на ответственное отношение самих пациентов и их лечащих врачей.

Полагаю, что с коронавирусной инфекцией мы в конце концов справимся, но опасность никуда не денется. Высокий уровень развития медицинских технологий позволяет спасать жизни людей с иммунодефицитом, которые еще 100 и даже 50 лет назад были обречены. Глобализация создает исключительно благоприятные условия для переноса инфекций из природных резервуаров в человеческие сообщества и из одного региона в другой. Это опасное сочетание факторов неминуемо приведет к новым эпидемиям, если мы не найдем способа как-то им противостоять. Истинным вызовом кризиса, порожденного COVID-19, является не сама болезнь — в конце концов, бывали в человеческой истории эпидемии и страшнее. Важно осознание факта, что существующая социальная структура является идеальной для взращивания все новых и новых опасных инфекций. С этим надо что-то делать в самое ближайшее время, иначе эпидемия SARS-CoV-2 может показаться нам детской забавой по сравнению с будущими проблемами [19]. (19. Пока книга дописывалась и готовилась к печати, в Южной Африке появился штамм омикрон, подтвердив все описанные в этой главе ожидания ученых. Он характеризуется большим (более 30) количеством мутаций в спайковом (шиповидном) белке. Часть их похожа на мутации штаммов дельта и бета. Однако, по данным на конец ноября 2021 года, ранее не были выявлены штаммы с промежуточными мутациями, так что есть основания полагать, что вирус мог пройти все этапы эволюции в одном или немногих пациентах, имеющих иммунодефицит. Омикрон стремительно распространяется и с легкостью обходит иммунную защиту, обученную на предыдущих вариантах вируса. К счастью, он, по-видимому, реже приводит к пневмониям, зато одинаково легко поражает и старых и малых. В связи с эпидемией омикрона по всему миру приходится срочно разворачивать дополнительные педиатрические отделения, в чем не было необходимости первые два года пандемии.)

Глава 38 ТЕМНАЯ СТОРОНА ИММУНИТЕТА

Хорошие парни полны благих намерений. Просто иногда они заводят их в ад.

Айзек Кларк

В золотой век детективов и полицейского кино характеры и цели персонажей отличались однозначностью. Преступники творили зло, полицейские и государство стояли на страже справедливости и добра. Но начиная со второй половины XX века продавать зрителю истории с такой сюжетной канвой становилось все сложнее, ведь разрыв между вымыслом и реальностью с каждым годом увеличивался. В невыдуманном мире копы брали взятки, покрывали преступников, пытали свидетелей и сами нарушали закон. Ни зрители, ни творцы не могли бесконечно игнорировать «темную сторону» правосудия. Эти и многие другие проблемы, назревшие в обществе, сильно изменили жанр полицейского кино, трансформируя его в сложные и неоднозначные истории, где не так уж просто определить правых и виноватых, а полицейский порой выглядит не лучше преступника.

Похожий экзистенциальный кризис произошел и в иммунологии, когда исследователи и врачи обнаружили, что защитные силы нашего организма способны при определенных условиях обернуться против него. Речь идет о таких явлениях, как аллергии и аутоиммунные реакции, при которых иммунные клетки атакуют здоровые клетки организма, приводя к

большим разрушениям. В некоторых случаях «взбесившийся» иммунитет способен довести организм даже до смерти. Не слишком ли дорого платим мы за свою защиту? Почему у одних людей иммунная система переходит на «темную сторону силы», а у других — нет? Можно ли предотвратить подобный переход?

Мы уже говорили о двойном отборе лимфоцитов и механизмах, препятствующих появлению аутореактивных иммунных клеток, которые распознают собственные белки организма (аутоантигены) как чужеродные молекулы. Откуда же в таком случае берутся все эти аутоиммунные заболевания? Тут против нас начинает работать теория вероятности. «Проверка качества» в биологических системах поставлена очень хорошо, она гораздо внимательнее к ошибкам, чем любая из контролирующих систем, придуманных человеком. Но один раз из, может быть, сотни тысяч и эта биологическая проверка может «упустить из вида» неправильную Т- или В-клетку. Так что определенное (но очень небольшое!) количество аутоиммунных антител есть в организме каждого человека. К счастью, как мы уже не раз убеждались, в иммунной системе существует несколько уровней защиты от самоповреждения, и отбор лимфоцитов — это лишь один, хотя и самый важный из них. Регуляторные Т-клетки, цитокиновая система сдержек и противовесов в норме держат этих потенциальных вредителей под контролем, и мы даже не подозреваем об их присутствии в нашем организме. Но иногда что-то ломается, и в нем начинается настоящая гражданская война: брат на брата, свои против своих...

Аутоиммунные заболевания можно разделить на две группы: органоспецифические и системные. При органоспецифических болезнях поражаются отдельные органы или ткани. Например, при ревматоидном артрите — суставы, а при сахарном диабете первого типа — островки Лангерганса в поджелудочной железе. Системные аутоиммунные заболевания характеризуются поражением многих органов и тканей. К таким болезням относится, например, системная красная волчанка, которую так любил доктор Хаус.

Важную роль в развитии целого ряда аутоиммунных заболеваний играет головной мозг. Нет, не в том смысле, что «все болезни от нервов» и «настройтесь на позитив». Дело в том, что эта самая важная и одновременно самая чувствительная часть человеческого тела имеет несколько дополнительных систем защиты от физических, химических и биологических повреждений. Одна из них — гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Это своего рода фильтр между кровеносной системой и центральной нервной системой, который есть у всех позвоночных. В крови могут оказаться токсины, вирусы, бактерии, да все что угодно... Не велика беда, если они немного повредят внутренние органы, ведь у большинства из них имеется хороший запас прочности. Однако если поврежденным окажется главный управляющий орган — мозг, то организму точно несдобровать. И речь здесь идет о самых базовых функциях: способности двигаться, есть, пить, дышать в конце концов...

Кстати, первое доказательство существования ГЭБ было получено в 1885 году уже знакомым нам Паулем Эрлихом, который обнаружил, что введенный в кровеносное русло крысы краситель распространился по всем органам и тканям, кроме мозга. И действительно, из крови в мозг могут поступать лишь некоторые жизненно необходимые вещества, например глюкоза, все остальные через барьер не проходят. Однако у такой качественной защиты есть побочный эффект: наличие ГЭБ затрудняет лечение многих заболеваний центральной нервной системы, так как он не пропускает целый ряд лекарственных препаратов. Именно поэтому, в частности, большинство злокачественных опухолей головного мозга практически не поддаются химиотерапии.

В контексте интересующей нас темы важно, что ГЭБ в норме также не пропускает в

мозг циркулирующие в крови лимфоциты. В результате некоторые белки, характерные именно для мозговой ткани, оказываются «мало знакомы» иммунной системе организма. Если же вдруг происходит сбой, работа ГЭБ на какое-то время нарушается и иммунные клетки получают доступ к нервной ткани, может произойти их активация или, как еще говорят, иммунизация белками мозга — так, как если бы они были чужеродными. Конечно, это будет не полноценная иммунная реакция отторжения, какие бывают, например, при трансплантации. Но и частичная активация ложно ориентированной иммунной системы способна доставить организму множество неприятностей. Именно по этой схеме развиваются такие аутоиммунные заболевания, как рассеянный склероз и диабет первого типа.

Ну, со склерозом понятно, в данном случае объектом атаки служит сама нервная ткань, а точнее, миелиновые оболочки нервных клеток. Но какая связь может существовать между нарушением ГЭБ в мозге и уровнем сахара в крови? Попробуем разобраться.

Дело в том, что и на поверхности нейронов, и на поверхности бета-клеток, производящих инсулин, в большом количестве присутствует белок N-CAM. Он необходим для роста и взаимодействия нейронов, а также клеток поджелудочной железы: разные задачи для одного белка — обычное дело в организме. И вот иммунизированные в мозге иммунные клетки начинают атаковать бета-клетки и, к сожалению, как правило, уничтожают их подчистую.

В этой главе более чем в какой-либо другой каждая фраза должна начинаться с осторожных оговорок: кажется, возможно, не исключено. Нет ни малейших сомнений в том, что причиной развития каждого случая аутоиммунного заболевания становится множество факторов наследственности и внешней среды, и все модели и описания, которыми мы на данный момент располагаем, заведомо неполны и порождают новые вопросы. Например, почему при видимом сходстве путей активации аутоиммунного ответа при диабете и рассеянном склерозе в первом случае не поражается нервная ткань? Совершенно непонятно. Почему одни органы более подвержены аутоиммунным атакам, чем другие? Мы только начали распутывать этот клубок клеточных и молекулярных противоречий, и самые запутанные узлы еще ожидают исследователей, способных поставить правильные вопросы.

Если в рассеянном склерозе и диабете первого типа виноваты главным образом Т-клетки, то в развитии таких заболеваний, как ревматоидный артрит и системная красная волчанка, основная роль, по-видимому, принадлежит аутоантителам, которые производятся В-клетками. Эти антитела уже много лет используются в качестве биомаркеров в диагностике ревматоидного артрита. Однако их нельзя считать лишь немymi свидетелями заболевания, поскольку они вносят вклад в его развитие и даже называются артритогенными. Как все происходит, пока не совсем ясно, но установлена корреляция темпов развития болезни с уровнем таких антител в крови. Антитела (как правило, класса IgM) к собственным иммуноглобулинам класса IgG называют ревматоидным фактором (РФ).

Если аутоиммунные заболевания (за исключением диабета) встречаются все-таки достаточно редко и известны большинству людей главным образом понаслышке, то об аллергиях этого не скажешь. Многим знакома аллергия на собачью или кошачью шерсть, на косметику, а с началом весеннего цветения сотни тысяч людей не мыслят свою жизнь без регулярного приема противоаллергических препаратов.

Причиной всех этих напастей является вещество гистамин, большинство же противоаллергических препаратов относятся к группе антигистаминных и блокируют сигнал этой молекулы. Гистамин — молекула маленькая (это даже не белок, а модифицированная

аминокислота гистидин), но очень активная. Рецепторы к гистамину есть на поверхности самых разных клеток и тканей, поэтому он может запускать сложные системные реакции воспаления: вызывает спазм гладких мышц (включая мышцы бронхов), расширение капилляров и понижение артериального давления; застой крови в капиллярах и увеличение проницаемости их стенок; отек окружающих тканей и сгущение крови. Гистамин стимулирует надпочечники, что ведет к выделению адреналина, сужению артериол и учащению сердечных сокращений. Также он становится причиной усиления секреции желудочного сока.

Локально в малых дозах гистамин — полезный регулятор воспаления, а значит, и иммунного ответа. Так, повышение проницаемости стенок капилляров облегчает миграцию лейкоцитов к месту повреждения, а в месте отека избыток жидкости позволяет разбавить токсины, выделяемые разрушающимися тканями и инфекционными агентами. Проблемы у организма начинаются, когда гистамин выделяется не вовремя и в избытке. Тогда вместо нормальной воспалительной реакции развивается патологическая аллергическая реакция, которая в крайней форме (отек Квинке) способна привести даже к смерти человека.

Главными производителями гистамина в организме являются клетки врожденного иммунитета — базофилы и тучные клетки. Именно они (особенно тучные клетки) играют центральную роль в развитии аллергических реакций.

Вещества, которые вызывают аллергический ответ, называются аллергенами. По сути своей это антигены — чужеродные белки, но такие, которые в норме иммунный ответ вызывать не должны. Как же так, спросите вы, разве не любой чужеродный белок просто по определению должен вызывать иммунный ответ? И да и нет.

Давайте вновь вспомним, как устроено человеческое тело. Очень-очень упрощая, можно сказать, что в нем есть внутренности (клетки, ткани и органы, которые в норме никогда не соприкасаются с окружающей средой) и есть поверхность тела, находящаяся в контакте с внешним миром. И это не только кожа (первое, что приходит в голову), но еще и покровная ткань дыхательных путей и пищеварительной системы. Любой чужеродный антиген, оказавшийся во внутренностях, в норме немедленно запускает иммунную реакцию. А вот с покровными тканями дело обстоит несколько сложнее. Быть границей между своим и чужим — их естественное предназначение, поэтому находящиеся здесь иммунные клетки постоянно встречаются с чужеродными молекулами. В конце концов, вся наша пища — это один сплошной «антиген», и пусть большая часть чужеродных белков в желудке расщепляется до безобидных пептидов, оставшихся более чем достаточно, чтобы устроить нам качественный цитокиновый шторм. К счастью, этого не происходит. В норме кожа, а также слизистые дыхательных путей и пищеварительной системы являются зонами иммунологической толерантности. Активность иммунных клеток здесь приглушена, и иммунная система сквозь пальцы смотрит на чужеродные белки. Поэтому большинство из нас едят, что хотят, с удовольствием нюхают цветы, глядят кошек и собак и даже не задумываются о том количестве опасностей, которые хранят в себе маленькие радости этого мира.

Однако у некоторых людей — аллергиков — иммунологическая толерантность одной или нескольких покровных тканей оказывается неполной, и тогда их организм выдает бурную воспалительную реакцию на совершенно безобидные антигены вроде цветочной пыльцы или определенных продуктов питания. Однако иммунный ответ при аллергиях достаточно сильно отличается от уже известных нам сценариев. Здесь действует особый механизм активации иммунных клеток.

Выше была описана общая схема регуляции гуморального ответа: наивная В-клетка встречает чужеродный антиген, обладающий сродством к ее BCR, и запускает производство антител — сначала М-, а потом G-типа. Немного уточним эту схему. Вслед за иммуноглобулином М на ранней стадии иммунного ответа синтезируется еще и небольшое количество иммуноглобулина Е, способного активировать уже знакомые нам тучные клетки и базофилы и запускать умеренную воспалительную реакцию. Однако у аллергиков при встрече с аллергеном равновесие между антителами М и Е оказывается нарушенным. По причинам, которые нам до сих пор непонятны, при первой встрече с аллергеном организм аллергика производит мало иммуноглобулинов М и очень много Е. В результате нормальный иммунный ответ не развивается (одного иммуноглобулина Е для этого недостаточно), зато происходит повышение чувствительности к данному антигену — сенсибилизация организма. Как при прививке, только в данном случае действует другой механизм.

На поверхности тучных клеток присутствует особая форма Fc-рецепторов, способных связывать именно иммуноглобулины Е, — FcE-рецепторы. Это «химерные рецепторы», распознающие антиген к этому иммуноглобулину (в случае аллергии — аллерген). А поскольку IgE у аллергиков синтезируется необычно много, множество тучных клеток оказывается настроено на узнавание аллергена. В результате у человека, столкнувшегося с аллергеном второй и последующие разы, происходит настоящий «гистаминовый взрыв». Множество иммунных клеток одновременно высвобождают гранулы с активным веществом, и несчастный получает весь «букет» аллергических признаков: раздражение кожи, слезотечение, одышку и другие в зависимости от типа аллергии и индивидуальной чувствительности.

До недавнего времени больных аллергиями лечили симптоматически, используя уже упоминавшиеся антигистаминные препараты. Они давали временное облегчение, но не выздоровление. В последние годы все большую популярность приобретает метод аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), который многим аллергикам (к сожалению, не всем) позволяет полностью избавиться от недуга. Суть этого метода состоит в том, что организм получает своеобразные «уроки иммунологической толерантности» и постепенно привыкает к аллергену. Рассмотрим, например, сезонную аллергию на пыльцу. Девять месяцев в году в воздухе ее нет, а потом вдруг одновременно зацветает сразу множество растений. В этом заключается основная проблема. Наш организм в принципе чувствителен к резким перепадам факторов внешней среды, а уж организм аллергика — особенно. Следуя методике АСИТ, пациенту в межсезонье предъявляют пыльцу, начав с самых низких концентраций и медленно повышая дозу. Постепенно организм привыкает к антигену, вырабатывая к нему толерантность. Примерно так в древности правители, боявшиеся отравлений, вырабатывали у себя устойчивость к ядам.

Хотя аллерген-специфическая иммунотерапия помогает не всем, это важный шаг вперед, потому что даже легкие аллергии способны дать начало более серьезным заболеваниям. Так, у детей с чувствительностью к кошачьему аллергену высок риск развития астмы, а это уже не просто проблема, но серьезная болезнь.

Астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, при котором эффект гистамина проявляется преимущественно в бронхах, суживая их просветы и затрудняя дыхание. Во время приступа астмы человек ощущает удушье, ему не хватает воздуха, дыхание становится свистящим. Стараясь делать глубокие вдохи, он стимулирует работу легких, что приводит к одышке. Мускулатура бронхов сокращается, в них развивается локальное воспаление слизистой и скапливается большое количество вязкой мокроты. В результате раздражаются кашлевые рецепторы дыхательных путей и возникает кашель. Больной чувствует тяжесть в груди, потому что воздух не может выйти из легких.

Приступ астмы — очень опасное состояние! В настоящее время эту болезнь можно лишь держать под контролем с помощью ингаляторов с противовоспалительными препаратами, но невозможно вылечить. Остается надеяться на то, что раннее применение АСИТ поможет предотвратить развитие астмы хотя бы у части людей, предрасположенных к аллергическим реакциям.

Основной недостаток АСИТ в настоящее время связан с тем, что все лекарства для этой терапии представляют собой экстракты из природных аллергенов и вызывают большое количество побочных эффектов. Следующим этапом, по-видимому, станет разработка полностью синтетических вакцин. В этом направлении уже делаются первые шаги. Так, фармацевтическая компания Circassia, созданная на базе Оксфордского университета, уже несколько лет ведет разработку синтетической полипептидной вакцины для лечения аллергии на кошек.

Надо сказать, что аллергия — не единственный пример гиперчувствительности иммунитета, известный на сегодняшний день. В научной литературе описаны и другие, гораздо более редкие ее варианты. И, кстати, иммуноглобулин Е вырабатывается только у млекопитающих, поэтому все другие позвоночные (рыбы, амфибии, рептилии, птицы) свободны от такой напасти, как аллергия... Грусть-печаль и полное отсутствие эволюционной справедливости, я считаю!

Глава 39*

ИНСУЛИН И «САХАРНАЯ БОЛЕЗНЬ»

Инсулин представляет собой пептид, а точнее, пептидный гормон, который синтезируется особыми клеточными структурами — островками Лангерганса поджелудочной железы. Эти островки в 1869 году открыл 22-летний студент-медик Пауль Лангерганс, впоследствии ставший известным немецким гистологом и анатомом. Рассматривая в микроскоп срезы поджелудочной железы, он обнаружил необычные скопления клеток — позже выяснилось, что они продуцируют важные для пищеварения субстанции. Островки Лангерганса состоят из нескольких типов клеток, большая часть которых (бета-клетки) выделяет в кровь инсулин — главный гормон, отвечающий за переработку сахаров в организме человека. Чтобы понять, чем так важен инсулин, давайте вспомним основы регуляции уровня глюкозы в крови.

Сахара — жизненно необходимые для организма вещества. Именно благодаря глюкозе функционирует наш сложный и умный мозг: при ее расщеплении выделяется энергия, которую он использует для своей работы. Клетки других органов тоже очень нуждаются в глюкозе — это наиболее универсальный источник их жизненной энергии. Наша печень запасает сахар в виде гликогена — полимера глюкозы, а на черный день ее можно переработать и хранить в виде жировых отложений. Однако, чтобы проникнуть в клетки некоторых тканей, глюкозе нужен инсулин. Такие ткани называются инсулинзависимыми. В первую очередь к ним относятся печеночная, мышечная и жировая ткани. Есть и инсулиннезависимые ткани, нервная например, но это уже совсем другая история.

Чтобы проникнуть в клетки инсулинзависимых тканей, глюкозе обязательно нужен проводник, или, если хотите, «ключ», которым является инсулин. Взаимодействие этого гормона с его рецептором запускает цепочку биохимических реакций, приводящих к тому, что основной белок — переносчик глюкозы GLUT4 встраивается в клеточную мембрану и начинает транспортировать глюкозу из крови внутрь клетки. Так происходит питание инсулинзависимых тканей на клеточном уровне. В здоровом организме главным сигналом к поступлению инсулина в кровь служит повышение в ней уровня глюкозы вскоре после

приема пищи.

При диабете именно те ткани, которым инсулин для усвоения глюкозы нужен больше всего, перестают ее усваивать. Организм больного диабетом буквально «от жажды умирает над ручьем» — глюкозы в крови более чем достаточно, но использовать ее клетки не могут.

Уровень сахара в крови остается стабильно высоким — это состояние называется гипергликемией. Чтобы накормить голодающую мышечную ткань, в организме активизируется распад белков и жиров. В результате происходит выброс жирных кислот и аминокислот в кровеносное русло и усиление образования токсичных кетоновых тел. Так как глюкоза в крови оттягивает на себя воду из тканей и заставляет ее превращаться в мочу, из организма больного активно выводится жидкость. Последствия всех этих процессов неприятны и опасны: организм обезвоживается, лишается необходимых минералов и основного источника энергии, мышцы разрушаются.

Диабет — «сахарную болезнь», сопровождающуюся сильной жаждой и постоянными позывами к мочеиспусканию, — описывали еще древние врачи. Современная медицина уточнила, что, несмотря на сходство симптомов, речь на самом деле идет о двух совершенно разных заболеваниях, требующих различного лечения. Их стали называть диабетом 1-го и 2-го типа. Последний (его еще называют инсулинорезистентным) встречается гораздо чаще, чем первый: его диагностируют примерно у 80% диабетиков. Это прежде всего болезнь нарушения обмена веществ, в отличие от диабета 1-го типа, являющегося аутоиммунным заболеванием, при котором иммунная система больного атакует бета-клетки поджелудочной железы, производящие инсулин. Диеты, изменение образа жизни, эффективные для лечения легких форм диабета 2-го типа, никоим образом не помогут при аутоиммунной форме. В этом случае жизнь и здоровье больного могут спасти только регулярные инъекции инсулина. К сожалению, люди часто путают эти две болезни и нередко пытаются агитировать больного аутоиммунной формой диабета отказаться от инсулиновой терапии и «просто заняться спортом», апеллируя к опыту «сестры маминой подруги», которой это отлично помогло.

Глава 40 СВОИ ПРОТИВ СВОИХ — ЭКЗИСТЕНЦИАЛЬНАЯ ДРАМА В ПОЛИЦЕЙСКОЙ ОБЕРТКЕ

Ты должен сделать добро из зла, потому что его больше не из чего делать.

Р. П. Уоррен. Вся королевская рать

Аллергии и аутоиммунные заболевания сегодня стали привычными, и нам трудно представить, что всего каких-то 150 лет назад подобной массовой проблемы вовсе не существовало.

Сенная лихорадка, или сенной насморк, — то самое состояние, которое мы в обиходе называем аллергией на пыльцу, было описано еще в начале XIX века английским врачом Джоном Бостоком. Бедняга сам страдал от этой напасти и подробно описал симптомы болезни, посещающей его каждый год в первой половине июня: чешущиеся глаза, насморк, чихание, затрудненное дыхание и общее ухудшение самочувствия. Симптомы знакомые, но тогда подобное состояние было редкостью! Оно встречалось исключительно у людей с достатком выше среднего, образованных и безукоризненных джентльменов. Простолюдины от него не страдали, поэтому общественное мнение в полном согласии с медициной того времени постановило считать модную болезнь признаком утонченности.

«Чем образованнее и утонченнее человек, тем он более восприимчив», — объяснял,

например, профессор медицины сэр Эндрю Кларк и подчеркивал тесную связь сенного насморка с образованием и цивилизованностью. Такой вывод следует из того, что «болезнь преимущественно атакует мужчин, а не женщин, и людей благородных, а не примитивных», и всюду, где бы она ни появлялась, ее жертвами в первую очередь становятся представители англоязычной расы. Коллега Кларка, сэр Морелл Маккензи с восторгом ухватился за эту теорию и сделал вывод, что данная болезнь — это «повод для гордости, так как сенной насморк указывает на превосходство в уровне культуры и цивилизации по сравнению с народами, которым повезло меньше» [20]. (20. Цит. по: Эхгартнер Б. Крах гигиены. Как война с микробами уничтожает наш иммунитет. — СПб.: Питер, 2018.)

Увы, в наше время аллергия покинула узкий круг высшего общества и прочно обосновалась в широких народных массах. Более того, хотя за прошедшие 200 лет человечество смогло обуздать множество недугов, две группы заболеваний показывают устойчивую противоположную тенденцию, и это... аутоиммунные нарушения и аллергии.

Со второй половины XX века в развитых странах наблюдается устойчивый рост аутоиммунных заболеваний: астмы, сахарного диабета 1-го типа, рассеянного склероза... Так что, если вы, мой уважаемый читатель, подумываете о медицинской карьере, я всерьез рекомендую присмотреться к специальности «иммунолог-аллерголог» — в ближайшие десятилетия спрос на этих врачей будет только расти.

В досужих разговорах часто можно услышать мнение, что иммунитет современного человека ослаблен всякой «химией» и его надо усиливать и укреплять (к этой идее мы еще вернемся). Однако в реальности мы наблюдаем нечто прямо противоположное: иммунитет современного человека чересчур активен! Он постоянно «на взводе» и готов взорваться бурной иммунной реакцией на совершенно безобидный антиген из цветочной пыльцы или арахиса (аллергия), а то и вовсе начать атаковать собственные клетки, заподозрив в них чужаков (аутоиммунное заболевание). Словно полицейский-параноик, всюду видящий врагов, гиперчувствительный иммунитет оказывается опаснее тех болезней, которые должен предотвращать. Не так уж много существует инфекций, способных вогнать человека в гроб за пару часов, а острой аллергической реакции это по силам.

В чем же дело? Почему чем лучше мы живем, тем хуже обстоят дела с этой группой заболеваний? Намек на развитые страны выше был сделан не случайно. Дело в том, что рост аутоиммунных заболеваний в мире весьма неравномерен. Хуже всего с ними обстоят дела в наиболее благополучных странах Европы и Северной Америки, а вот, скажем, в Индии или южноафриканских странах такие болезни все еще редкость. Возможно, свою роль здесь играет этнический фактор? Однако наблюдения за мигрантами, приехавшими из бедных стран в более богатые, показали, что уже во втором-третьем поколениях частота аллергий и аутоиммунных заболеваний в их семьях становится практически такой же, как и у местных жителей. Стало быть, дело скорее в образе жизни, чем в генетике.

Чтобы объяснить эту тенденцию, британский эпидемиолог Дэвид Стракан предложил в 1989 году «гигиеническую гипотезу». Он отметил, что аллергии на пыльцу больше подвержены те люди, у которых в детстве было меньше братьев и сестер. Стракан предположил, что устойчивость к аллергиям является следствием проблем с гигиеной в семьях с большим количеством детей. Дело тут в том, что в многодетных семьях дети чаще передают друг другу разные инфекции и таким образом правильно «настраивают» свой иммунитет. Однако более поздние исследования показали, что причина, скорее всего, не столько в перекрестном инфицировании, сколько в легкомысленном отношении к вопросам гигиены, неизбежном в семье с большим количеством детей. Ведь не зря в анекдоте, вобравшем в себя мудрость нескольких поколений родителей, говорится: первый ребенок — все кипятить и тщательно гладишь; второй ребенок — гладишь редко, следишь, чтобы не ел

из миски кота; третий ребенок — если съел из миски кота, то это проблемы кота.

В 2003 году другой ученый, Грэм Рук, дополнил идею Стракана «гипотезой старых друзей». Рук полагал, что наиболее важные взаимодействия с паразитами, сформировавшие иммунную систему современного человека, — вовсе не простуда, грипп, корь и другие распространенные «острые» инфекции, которые появились относительно недавно. Это его постоянные контакты со «старыми друзьями» — микробами и гельминтами, сопутствующими млекопитающим предкам человека сотни тысяч, а то и миллионы лет. Ученый предположил, что совместная эволюция с этими видами привела к тому, что они стали играть важную роль в развитии и настройке иммунной системы млекопитающих. Изолируясь в стерильном городском мире от болезнетворных бактерий, человек одновременно отгораживается от этих «старых друзей» и неизбежно расплачивается за это.

«Гигиеническая гипотеза» получила множество косвенных эпидемиологических подтверждений, но долгое время оставалось неясно, какие молекулярные и клеточные механизмы обеспечивают подобную настройку нашего иммунитета. Изучение иммунного ответа на гельминтные инфекции позволило частично прояснить этот вопрос.

В отличие от вирусов и бактерий, как правило, вызывающих острые инфекционные заболевания, гельминты нацелены на долговременное пребывание в организме хозяина. Надо сказать, что практически любое млекопитающее, живущее в естественных условиях, имеет тот или иной набор гельминтов. В каком-то смысле это даже не болезнь, если считать ее не исключением, а правилом. Умеренный гельминтоз в живой природе — это вариант нормы.

Многие паразитические черви, как мы уже знаем, в ходе естественного отбора приобрели способность частично подавлять иммунитет хозяина, например, за счет привлечения регуляторных Т-клеток. Такой же способностью обладают и бактерии-симбионты, обитающие в наших дыхательных путях и пищеварительной системе. В ответ на это ожидаемое подавление — гонка вооружений так гонка вооружений! — иммунная система стала выдавать реакцию «с запасом». Со временем организм научился извлекать выгоду из такого сосуществования. В частности, способность бактерий и червей создавать сильный противовоспалительный фон в месте своего обитания стала ключевым фактором создания периферической толерантности в коже, а также в органах дыхания и пищеварения, которые больше других взаимодействуют с микробами. Она распространилась как на антигены самих «старых друзей», так и на сопутствующие им антигены пищи (в кишечнике), пыли и пыльцы (в легких).

Так, ни шатко ни валко, тысячелетиями человеческое тело адаптировалось к множеству нежелательных «квартирантов». Но наступил конец XIX века, а с ним и «второй эпидемиологический переход». Доступ к чистой питьевой воде и санитарно-гигиенические меры резко снизили заболеваемость гельминтозами в развитых странах. Беда в том, что медлительная и в хорошем смысле слова консервативная физиология человека не поспевает за стремительными социальными преобразованиями: наша иммунная система продолжает активироваться «с запасом». Только теперь этот избыток иммунной активности, уже не нужный для хронического противостояния гельминтам, обращается против самого организма разнообразными аутоиммунными и аллергическими реакциями.

«Гипотеза старых друзей» позволила объяснить поразительное явление, известное врачам, работающим в бедных странах: когда в неблагополучных по гигиене регионах вроде Чили или Таиланда проводят европейскую программу дегельминтизации детей, у них зачастую букетом высыпают аллергии. Разумеется, эта гипотеза не является исчерпывающей. В современном мире действуют и другие факторы, влияющие на рост

аутоиммунных заболеваний, но она задает перспективное направление поисков. Если паразитические черви предотвращают аутоиммунные заболевания, то можно ли их использовать для того, чтобы эти заболевания лечить? Гельминтотерапия — звучит не очень-то приятно, но бывают ситуации, когда выбирать не приходится.

Среди множества аутоиммунных заболеваний человека особое место занимает рассеянный склероз, при котором иммунная система больного начинает атаковать здоровые нервные клетки. Хотя в быту склерозом часто называют нарушение памяти и рассеянность внимания в пожилом возрасте, рассеянный склероз не имеет к этому явлению никакого отношения. Это заболевание обычно возникает в возрасте 14–40 лет. При рассеянном склерозе иммунные клетки реагируют на белок миелин, образующий оболочку нервных клеток, словно на чужеродный антиген. Миелиновое покрытие нервных волокон определяет скорость передачи в них электрического импульса и защищает нервные клетки от внешних воздействий. Оставшись без этой естественной защиты, волокна нервных клеток хуже проводят сигналы и становятся более уязвимыми. Все это приводит к появлению разнообразных неврологических симптомов, характер которых зависит от места и степени повреждения нервных волокон. Рассеянный склероз — тяжелая болезнь, сопровождающаяся болями, спазмами, судорогами, параличом. Она требует пожизненного дорогостоящего лечения, которое к тому же помогает далеко не всем больным. Так что поиск новых методов терапии этого заболевания не прихоть, а насущная необходимость.

Ученые решили посмотреть, что происходит, когда больной рассеянным склерозом заражается паразитическими червями. Результаты их поразили. Оказалось, что у пациентов с определенными гельминтами (например, власоглавом) развитие заболевания практически останавливалось, а образование новых склеротических бляшек в мозге снижалось на 95% — результат, которого не дает ни один современный метод терапии! Если же по каким-то причинам гельминтов требовалось удалить (например, у пациента началось острое воспалительное поражение кишечника), то развитие болезни возобновлялось с той стадии, на которой остановилось в начале инфекции. Сейчас перспективы гельминтной терапии исследуются также для лечения других опасных аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Крона и неспецифический язвенный колит.

Глава 41

НАСТРОИТЬ ИММУНИТЕТ

Что посеешь, то и пожнешь.

Народная мудрость

Что же делать? Неужели единственный путь борьбы с аутоиммунными заболеваниями — это «возвращение в дикость»? Вовсе нет, достаточно соблюдать разумный баланс между «естественностью» и «цивилизованностью». Так, исследования показали, что даже в самых богатых странах в семьях фермеров и других людей, работающих на земле, число аутоиммунных заболеваний заметно ниже, чем у городских жителей. Жизнь фермера чистоплотна, жизнь горожанина практически стерильна. Первое хорошо и полезно для нашего организма, а вот второе — не очень. Более того, исследования показали, что даже не обязательно всю свою жизнь посвящать земледельческим занятиям. У людей, которые провели в деревне (в широком смысле этого слова) хотя бы первые несколько лет жизни, аутоиммунные заболевания и аллергии встречаются редко.

В формировании иммунной системы ребенка критически важны первые три года жизни, а особенно первый год. То, что будет посеяно в это время, останется с ним на всю

жизнь. Посеяно — не в переносном, а в самом что ни на есть прямом смысле слова, поскольку вторым по значимости фактором формирования иммунитета является микробиом.

Как вы думаете, из каких клеток состоит наш организм? Ответ «из человеческих» кажется очевидным, но он неверен... точнее, не полон. Если принимать во внимание только количество, игнорируя массу и объем, то клеток различных микроорганизмов, главным образом бактерий, в нашем теле в несколько раз больше, чем собственно человеческих. Это сложное микробное сообщество формирует микробиом нашего организма.

Одним из первых ученых, заговоривших о том, что бактерии для нас могут быть не только вредны, но и полезны, был Илья Ильич Мечников. Он горячо пропагандировал кисломолочные продукты в качестве источника полезных бактерий и был убежден, что регулярное употребление простокваши — залог здоровья и долголетия.

Постепенно накапливались данные о том, что именно бактерии, живущие в кишечнике, помогают млекопитающим расщеплять целлюлозу и синтезировать некоторые витамины. И все-таки вплоть до конца XX века ученые недооценивали значение постоянного присутствия микроорганизмов (бактерий, грибов, вирусов и простейших) в нашем организме. Оно воспринималось как объективный, но не слишком значительный фактор.

Однако в начале XXI века открытия, подтверждающие разностороннюю роль микробиома в нашей жизни, посыпались как из рога изобилия. Оказалось, что баланс «хороших» и «плохих» бактерий коррелирует с риском развития ожирения и психических заболеваний, влияет на продолжительность жизни и даже на эффективность антираковой терапии! Подсадкой «хорошего» микробиома можно лечить такое опасное заболевание, как болезнь Крона, и еще многие другие. Естественно, это породило вопросы: откуда, собственно, берется разница в составе микробиома у разных людей; какие факторы определяют наше «микробное здоровье»?

И вот тут-то обнаружилось несколько замечательных свойств материнского (грудного) молока, которым до того не придавали должного значения. Оказалось, что в нем, помимо питательных веществ, присутствуют разнообразные олигосахариды (короткие цепочки из нескольких сахаров). Пищеварительная система младенца не может их переварить, зато, оказавшись в его кишечнике, они служат субстратом для полезных бактерий и закладывают основу для здорового микробиома. Таким образом, материнское молоко не только питает младенца, но и закладывает основу будущего здоровья маленького человека.

Колонизация кишечника микроорганизмами у здоровых детей укладывается в четыре последовательные фазы. Первая длится от момента рождения до двух недель. Микробная популяция в этот период представлена в основном стрептококками и кишечной палочкой. В зависимости от вида вскармливания — грудного или искусственного — к ним спустя некоторое время присоединяются бифидо- или лактобактерии соответственно. Также в это время в кишечнике новорожденных в небольших количествах обнаруживаются представители родов *Clostridium* и *Bacteroides*. Через две недели после рождения начинается вторая фаза, которая продолжается до введения в рацион прикорма. В это время в пищеварительном тракте увеличивается численность представителей рода *Bacteroides*. С момента введения прикорма начинается третья фаза, длящаяся до завершения грудного вскармливания. В эту фазу окончательно формируется микробиом ребенка: постепенно, по мере увеличения в рационе доли твердой пищи и снижения доли грудного молока, в кишечнике растет количество бактероидов и анаэробных грамположительных кокков (пептококков и пептострептококков). Разнообразие твердой пищи здесь имеет очень важное значение: скудному и однообразному питанию соответствует столь же скудный и

ограниченный микробиом.

В последние десятилетия археологи и антропологи пришли к выводу, что переход от охоты и собирательства к оседлому образу жизни и культивированию ограниченного числа сельскохозяйственных культур, получивший название «неолитическая революция», вовсе не был таким однозначным благом для человечества, как это считалось раньше. Состояние здоровья первых земледельцев было куда хуже, чем у народов, продолжавших заниматься собирательством и охотой, и жили они меньше. Возможно, наряду с другими факторами свою роль в этом сыграло и обеднение микробиома земледельцев вследствие более однообразного питания.

Помимо сложных молекулярных взаимодействий, благодаря которым микроорганизмы стимулируют иммунную систему работать эффективнее, в их арсенале есть и более простой способ помощи иммунной системе. Постоянные представители микрофлоры нашего кишечника конкурируют с другими (иногда потенциально опасными) микробами за питательные вещества и просто не оставляют им ресурсов для размножения. Чем богаче и сложнее постоянный микробиом, тем более эффективно он противостоит «чужакам». Бесконтрольный прием антибиотиков разрушает эту естественную защиту.

Окончание грудного вскармливания знаменует переход к четвертой фазе формирования микробиома. Она характеризуется относительной стабильностью микробного состава, который дальше практически без изменений сохраняется в течение всей жизни индивида.

Не так давно выяснилось, что все эти микробные приключения в кишечнике у младенцев в первые годы жизни имеют самое прямое отношение к настройке иммунной системы и что кишечник в некотором роде можно рассматривать как еще один орган иммунной системы. Эксперименты на мышах показывают, что в отсутствие микробиома их иммунная система развивается и функционирует намного хуже. Это привело ученых к мысли о том, что организм хозяина (в данном случае ребенка) использует микроскопических сожителей как своеобразный тренажер, позволяющий держать иммунитет в тонусе.

Чтобы проверить это, а также многие другие предположения о роли микробиома, ученые исследуют гнотобиотических мышей, которых выращивают в тщательно контролируемых условиях. У этих животных совсем нет микроскопических симбионтов либо они представлены строго определенным набором бактерий, подселенных в их организмы исследователями.

Выяснилось, что у мышей без микробиома образуется меньше CD4⁺ Т-клеток и плазматических клеток, вырабатывающих антитела IgA. В кишечнике таких животных нарушается структура лимфоидных фолликулов — важных местных органов иммунной системы. Микробиом необходим для того, чтобы научить иммунитет здоровой толерантности — благодаря ей он не пытается атаковать, к примеру, поступающую в организм пищу. Было показано, что активное подавление воспалительных процессов, которые могут развиваться в ответ на антигены пищи, невозможно без кишечного микробиома.

На людях такие прямые эксперименты провести, разумеется, нельзя. Однако существует множество косвенных данных, подтверждающих, что нарушение формирования микробиома в результате искусственного вскармливания или приема антибиотиков в раннем возрасте достоверно увеличивает частоту аутоиммунных заболеваний (астмы) и аллергий. Судя по всему, рост этих заболеваний, о котором мы говорили раньше, в значительной степени обусловлен данными факторами.

Материнское молоко имеет еще несколько важных защитных функций. Во-первых, грудное молоко содержит антибактериальные вещества (например, белки лизоцим и лактоферрин). Если учесть, что современные стандарты гигиены появились в нашей жизни каких-то 100–150 лет назад, то этот фактор, безусловно, многие тысячелетия оставался одним из важнейших для выживания ребенка в первые годы жизни, пока его собственная иммунная система еще не созрела. Во-вторых, материнское молоко содержит множество антител типа IgA, защищающих младенца от кишечных инфекций. Они дополняют материнские антитела, проникшие в кровь младенца через плаценту во время беременности. Именно IgA помогают малышу в первые (самые опасные) месяцы его жизни справиться с наиболее распространенными инфекциями.

Вдумайтесь, как проста и одновременно эффективна эта адаптация! Где бы ни родился ребенок — в Москве или Бангкоке, в организме его матери будут присутствовать антитела именно к местному набору вредоносных бактерий и вирусов. Причем чем больше риск встретиться с конкретными возбудителями, тем выше концентрация антител к ним (за счет регулярной реактивации иммунной памяти). Таким образом, из материнской крови во время беременности и из материнского молока в первые месяцы жизни ребенок получает не просто общую, но крайне специфическую защиту именно от тех болезней, что угрожают ему в данном месте.

Во всем этом вале научной информации содержится две новости — хорошая и не очень. Хорошая новость заключается в том, что, обеспечив ребенка полноценным питанием в первые годы жизни и поместив его в естественную нестерильную среду, мы закладываем основы его здорового иммунитета. И в этом смысле здоровье наших детей в наших руках. Не очень хорошая новость такова: если вам больше трех — пяти лет (а коль скоро вы читаете эту книгу, то это наверняка так и есть), вы уже мало что можете сделать для здоровья своей иммунной системы и своего микробиома.

Вы можете с заботой и ответственностью относиться к тому, что вам досталось, но радикально улучшить иммунную систему и микробиом уже не получится. Однако не будем опускать руки! В последние годы появляется все больше публикаций о перспективах трансплантации микробных сообществ от людей со здоровыми микробиомами тем, кто у кого качество микрофлоры оставляет желать лучшего. Возможно, через несколько лет омоложение и улучшение качества микробиома станет вполне рутинной процедурой, и тогда надежды Мечникова на продление человеческой жизни с помощью полезных бактерий наконец станут реальностью.

С возрастом качество адаптивного иммунитета снижается. Тимус уменьшается в размерах и начинает замещаться жировой тканью. Наивных Т-лимфоцитов становится меньше, зато возрастает число регуляторных Т-клеток. Надо сказать, что у этого есть и хорошая сторона: у некоторых людей с возрастом меньше проявляются аллергии и некоторые аутоиммунные заболевания. Однако негативные эффекты, конечно, преобладают. Именно с возрастным ослаблением иммунитета связывают рост онкологии, а также более тяжелое протекание инфекционных заболеваний (например, того же ковида) у пожилых людей. Рука об руку со снижением иммунитета идет ослабление восстановительных (регенеративных) свойств организма — хуже заживают раны, медленнее срастаются сломанные кости.

Однако не все так плохо. Оказалось, что регулярная физическая нагрузка способна отсрочить не только физическую, но и иммунологическую дряхлость. Иммунный профиль людей, регулярно занимающихся спортом и ведущих активный образ жизни, по многим

параметрам выглядит лет на 10–20 моложе, чем у их малоподвижных сверстников.

Контроль веса также положительно влияет на иммунное здоровье. В последние десятилетия стал ясно, что жировая ткань вовсе не является пассивным депо для хранения питательных веществ, как считалось раньше. Она весьма активно синтезирует целый ряд биологически активных веществ, в том числе и некоторые цитокины. Ожирение, кроме всего прочего, ведет к тому, что в организме развивается картина, похожая на хроническое воспаление, что крайне бесполезно с точки зрения противостояния инфекциям и злокачественным опухолям.

Чудо-таблеток для укрепления иммунитета не существует, но большинство рекомендаций по здоровому образу жизни — достаточный сон, разнообразное, но не чрезмерное питание, физическая активность — позволяют на несколько десятилетий отдалить неизбежное старение иммунитета. А мало ли какие прорывы в медицинской и биологической науке могут произойти за эти десятилетия... Так что берегите иммунитет смолоду — он вам еще пригодится!

Заключение

День в истории

6 июля 1885 года. В этот день девятилетний Жозеф Мейстер, искусанный больной собакой, получил первую дозу вакцины против бешенства в лаборатории Луи Пастера. Никакая наука не появляется на свет за один день, но если уж ежегодно праздновать выделение из общего корпуса «наук о живом» дисциплины, изучающей защитные силы нашего организма, то эта дата подходит лучше всего.

Трогательная подробность: мальчик, конечно же, боялся уколов, а их предстояло много, но его согласия удалось добиться, разрешив ему сколько угодно играть с кроликами и мышами из лабораторного вивария. Следующие несколько недель Жозеф провел, забавляясь с лабораторными зверьками и получая инъекции препарата из мозга кроликов, зараженных бешенством. Ребенок, вероятно, не вполне осознавал грозящую ему опасность, но о ней не мог не думать Пастер. Великий ученый малодушно сбежал из Парижа, оставив Жозефа под опекой доктора Гранше. Пастер верил в свою вакцину... и все-таки не был уверен в ней до конца, ведь ее еще никогда не испытывали на людях. Он боялся, что мальчик умрет, но Жозеф Мейстер выжил и стал первым человеком, спасенным от бешенства своевременной вакцинацией.

Когда мы смотрим на это событие с позиции сегодняшнего знания, нам трудно в полной мере оценить поразительное научное везение, которое сопутствовало великому инфекционисту в его борьбе со смертельным недугом. Пастер не имел ни малейшего представления о природе возбудителя бешенства, кроме того, что он очень мал. Вирусы будут открыты десятилетие спустя, а до описания молекулярных механизмов, благодаря которым они поражают клетки, оставалось еще почти 100 лет. Ученый полагал, что его «тренированный вирус» из мозга кроликов угнетает своего дикого собрата, подобно тому как плесень угнетает культуру бактерий в чашке Петри. Он ошибался, что неудивительно, ведь до открытия антител оставалось еще несколько лет.

Сегодня мы знаем, что, хотя вакцинация способна предотвратить развитие множества страшных болезней, лишь немногие из них она способна вылечить. Прививка, сделанная после заражения, как правило, бесполезна. Бешенство в этом смысле в ряду вирусных

инфекций является скорее исключением, чем правилом. Можно сказать, что Пастеру просто повезло, но не будем забывать о годах напряженного научного труда, предшествовавших этому везению.

Труда не только упорного, но и смертельно опасного! До того как стало известно, что вирусом бешенства можно заражать безобидных кроликов, сотрудники Пастера работали с бешеными собаками. В виварий они приходили с заряженным револьвером, и пуля в нем предназначалась не для животного. Зная, какие муки ожидают того, кто будет укушен или порежется при вскрытии бешеного животного, друзья договорились пустить раненому пулю в голову и оставить пистолет рядом с мертвым телом, чтобы имитировать самоубийство. К счастью, к этой крайней мере прибегать не пришлось.

В истории науки изучение какого-либо объекта или явления, как правило, предшествует его практическому использованию. Десятилетия невидимой миру исследовательской работы предваряют появление новых технологий. С иммунологией все вышло с точностью до наоборот. Потребовалось столетие напряженных исследований, чтобы объяснить поразительные эффекты, обнаруженные великими естествоиспытателями конца XIX — начала XX века. И до сих пор некоторые из этих эффектов не имеют полноценного научного обоснования, хотя активно применяются в медицинской практике. Иммунология при своем рождении получила поразительно щедрый аванс и отработала его сполна. Сегодня наука о защитных силах нашего организма — одна из наиболее динамично развивающихся дисциплин. Более десятка Нобелевских премий по физиологии и медицине вручено за открытия, так или иначе связанные с иммунологией. Ее достижения изменили не только медицину, но и фундаментальную науку. Иммунологические методы позволили совершить множество открытий в самых разных областях молекулярной и клеточной биологии, и начало всему этому научному изобию было положено в июле 1885 года, когда заплаканная женщина и испуганный забинтованный мальчик поднялись по ступенькам парижской Эколь Нормаль в лабораторию Луи Пастера.

Приложение

Краткое изложение основ молекулярной и клеточной биологии, необходимое для понимания этой книги

Клетки и неклеточные формы жизни

Элементарной самодостаточной единицей живого являются клетки. В контексте данной книги нас будут интересовать два основных типа клеток — эукариотические (ядерные) и прокариотические (безъядерные).

Все многоклеточные организмы, включая как самого человека, так и некоторых его паразитов (например, гельминтов), состоят из эукариотических клеток. Все бактерии — прокариоты. И прокариотические, и эукариотические клетки имеют общий план строения и состоят из плазматической мембраны, отделяющей клетку от внешнего мира, и цитоплазмы — внутренней среды, в которой происходят разнообразные биохимические реакции и молекулярные превращения. В цитоплазме присутствуют сложные структуры — органеллы, обеспечивающие выполнение тех или иных функций. Мембрана, определяющая границы клетки, представляет собой двойной слой липидов, в котором «заякориваются» многочисленные мембранные белки.

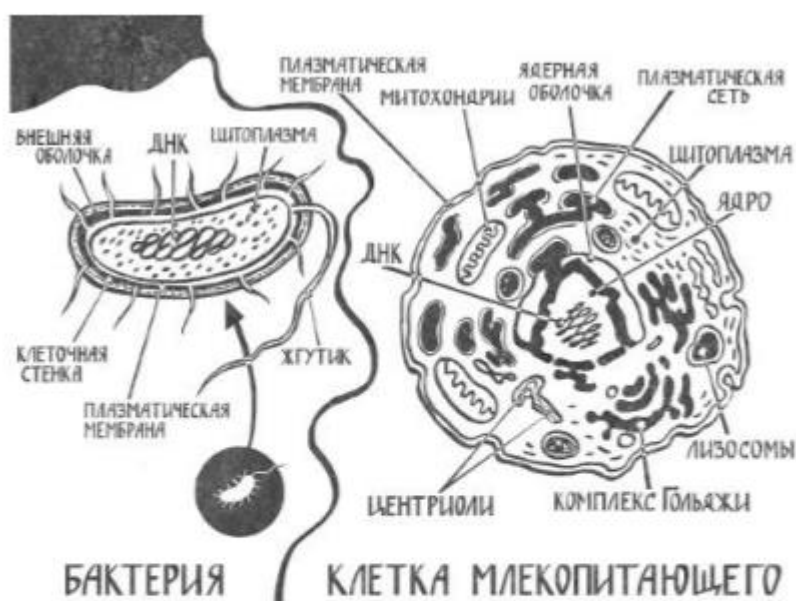


Рис. 1. Сравнение клеток прокариот (бактерий) и эукариот (млекопитающих). Клетки эукариот имеют более сложное строение благодаря наличию множества мембранных органелл (ядро, митохондрии, лизосомы и др.), разделяющих содержимое клетки на изолированные отсеки, что повышает эффективность протекания биохимических реакций

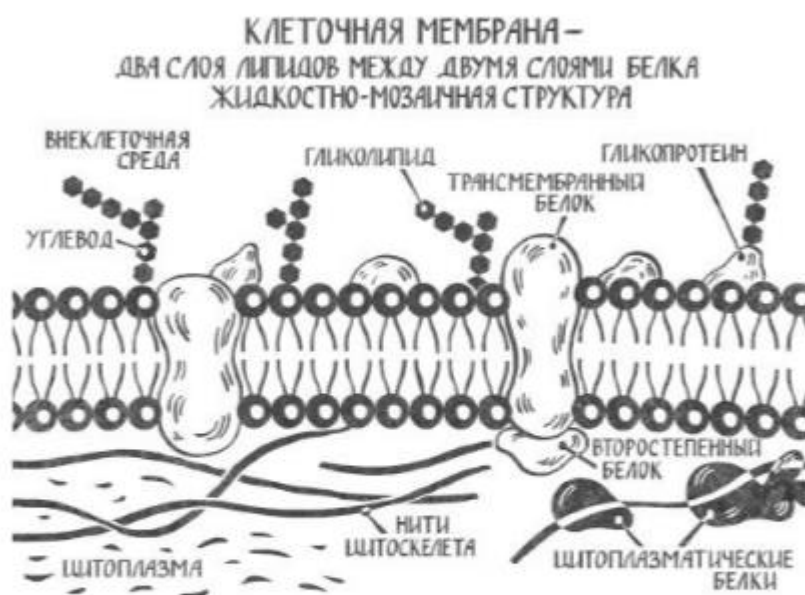


Рис. 2. Плазматическая мембрана клеток состоит из двойного слоя липидов, в котором «заякорены» мембранные белки. Мембрана изолирует внутреннее вещество клетки — цитоплазму

Основным видимым различием между прокариотическими и эукариотическими клетками является наличие/отсутствие ядра, которое у эукариот отвечает за хранение генетической информации. Кроме того, эти два типа клеток различаются размерами. Клетки человека в несколько раз крупнее клеток бактерий. Одна иммунная клетка — макрофаг — больше десятка вместе взятых бактериальных клеток. В то же время относительно простое строение и небольшой размер позволяют бактериальным клеткам размножаться куда

быстрее, чем это могут делать клетки эукариот.

Клетки имеют сложное химическое строение. Два основных класса биомолекул, которые обеспечивают химическое своеобразие живых организмов, — белки и нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК). Эти соединения являются полимерами — длинными линейными молекулами, состоящими из повторяющихся элементов — мономеров. Мономерами белков являются аминокислоты, мономерами нуклеиновых кислот — нуклеотиды.



Рис. 3. Строение белков

Белки отвечают за все те сложные функции клеток, которые мы привыкли ассоциировать с самим понятием «жизнь». Благодаря белкам и их взаимодействиям клетка питается, растет, двигается, размножается. В живой клетке в каждый момент времени присутствуют тысячи различных белков, обеспечивающих ее жизнедеятельность. У этих замечательных молекул имеется, однако же, один неустранимый недостаток: белки не способны к самовоспроизведению — обязательному атрибуту живого. Эту функцию — хранение и воспроизведение генетической информации берут на себя нуклеиновые кислоты. И ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота), и РНК (рибонуклеиновая кислота) способны записывать «рецепты» для синтеза различных белков в виде последовательности нуклеотидов. Каждый такой «рецепт» мы называем геном. Как опечатка в рецепте может радикально изменить вид и вкус итогового блюда, так изменения генов (мутации) приводят к изменениям в белках, которые они кодируют.



Рис. 4. Строение нуклеиновых кислот — полимеров, состоящих из нуклеотидов. Два основных класса нуклеиновых кислот в живой природе — это ДНК и РНК

Наборы белков в клетках прокариот и эукариот сильно различаются, что делает возможным существование антибиотиков — лекарств, блокирующих определенные бактериальные белки, но при этом (почти) не влияющих на наши собственные.

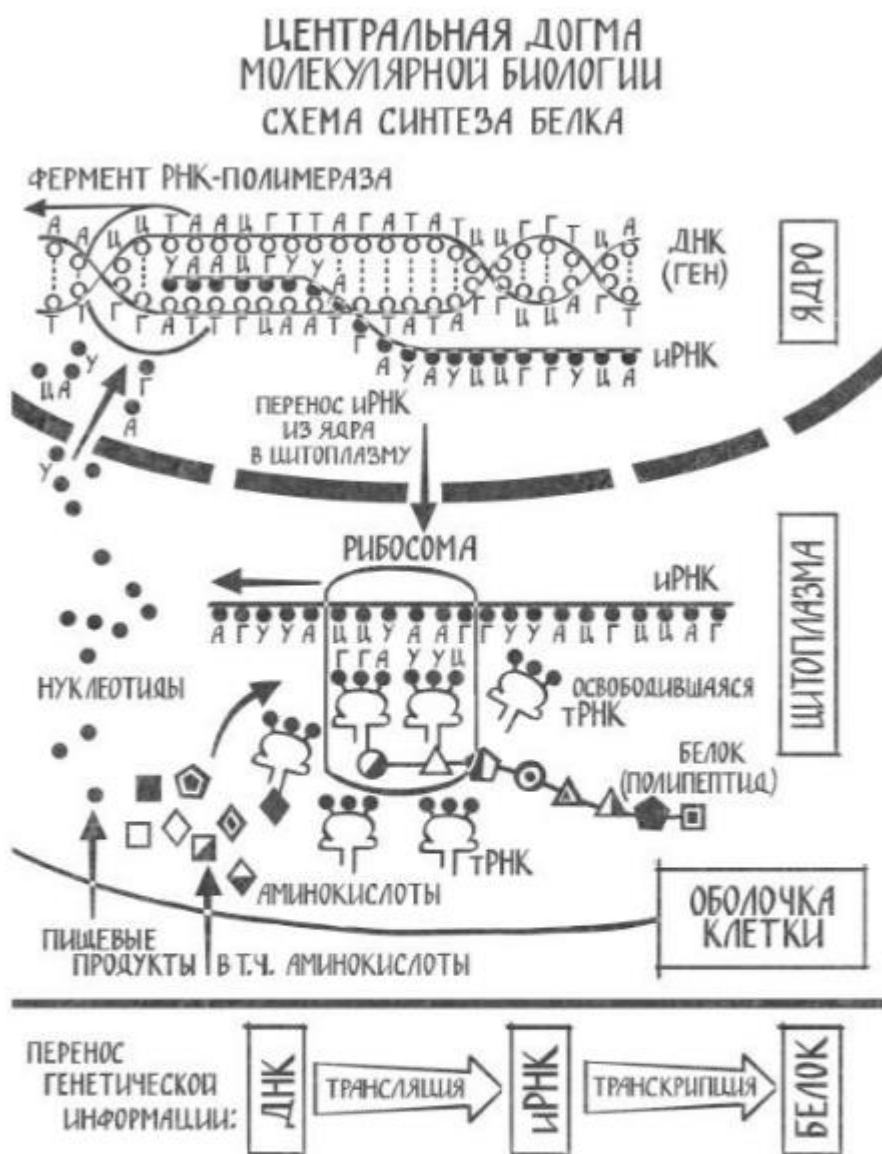


Рис. 5. Центральная догма молекулярной биологии объясняет взаимосвязь между тремя основными классами биомолекул: ДНК, РНК и белками. Информация о строении белков сохраняется в генах (ДНК) и реализуется благодаря РНК. Соответствие между последовательностью нуклеотидов в генах и аминокислотных остатков в белках задается специальным набором правил – генетическим кодом

Общая схема реализации генетической информации в клетках человека выглядит так: ДНК→РНК→БЕЛОК. Эта схема, предложенная для описания основ клеточной жизнедеятельности в середине XX века, с легкой руки великого ученого Френсиса Крика получила название «центральная догма молекулярной биологии». Дальнейшие исследования обнаружили отдельные отступления от этой догмы (например, у ретровирусов, способных синтезировать ДНК на основе РНК). В целом же клеточный мир удивительно единообразен и догматичен в следовании этому принципу.

Единственным важным уточнением к центральной догме молекулярной биологии было

осознание того факта, что далеко не все РНК кодируют белки. Многие из них выполняют в клетках другие важные функции (например, транспортные РНК и рибосомальные РНК, необходимые для синтеза белков на специальных молекулярных машинах — рибосомах). Таким образом, уточняя сказанное выше, гены в клетке можно разделить на две группы: кодирующие белки и кодирующие функциональные РНК. Однако к мутациям чувствительны и те и другие.

ДНК стабильнее, чем РНК, поэтому во всех клетках именно она отвечает за долговременное хранение генетической информации. Однако среди вирусов встречаются и те, у которых эту функцию выполняет РНК. К таким РНК-вирусам относятся, например, печально известные коронавирусы.

Клетки размножаются делением (митозом) — в результате из одной материнской клетки образуются две дочерние. При делении происходит удвоение генетической информации (ДНК), которая расходится потом по дочерним клеткам. В клетках эукариот, в том числе и человека, ДНК перед делением сначала копируется, а потом собирается в компактные структуры — хромосомы. Время жизни клетки от одного деления до другого называется клеточным циклом.

Благодаря делению клеток происходит рост и обновление многоклеточных организмов и распространение одноклеточных.

МИТОЗ И КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ

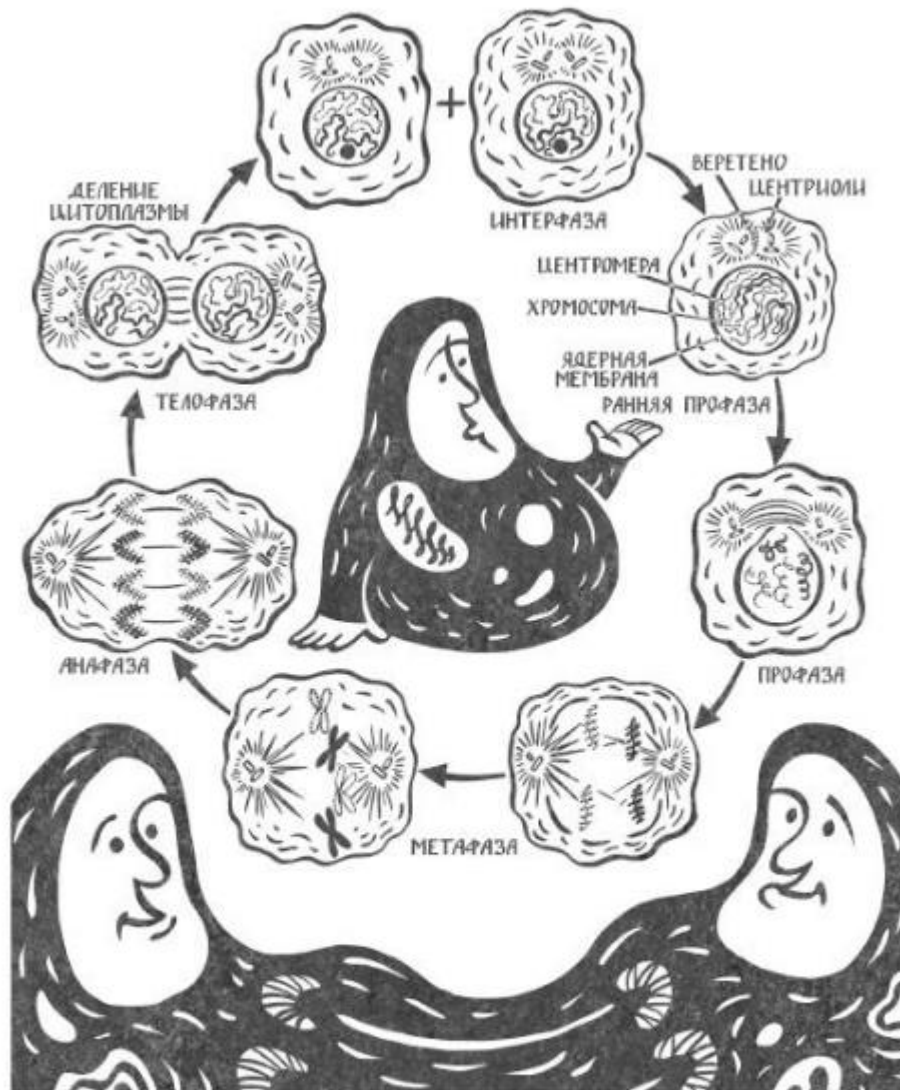


Рис. 6. Клеточный цикл эукариотической клетки — промежуток времени от одного деления клетки до другого — состоит из нескольких фаз, в ходе которых наследственное вещество (хромосомы) сперва удваивается, а потом распределяется по двум дочерним клеткам. Этот процесс называется митозом

Вирусы не имеют клеточного строения. Вирусная частица представляет собой короткую генетическую инструкцию, записанную на ДНК или РНК и упакованную в белковую капсулу.

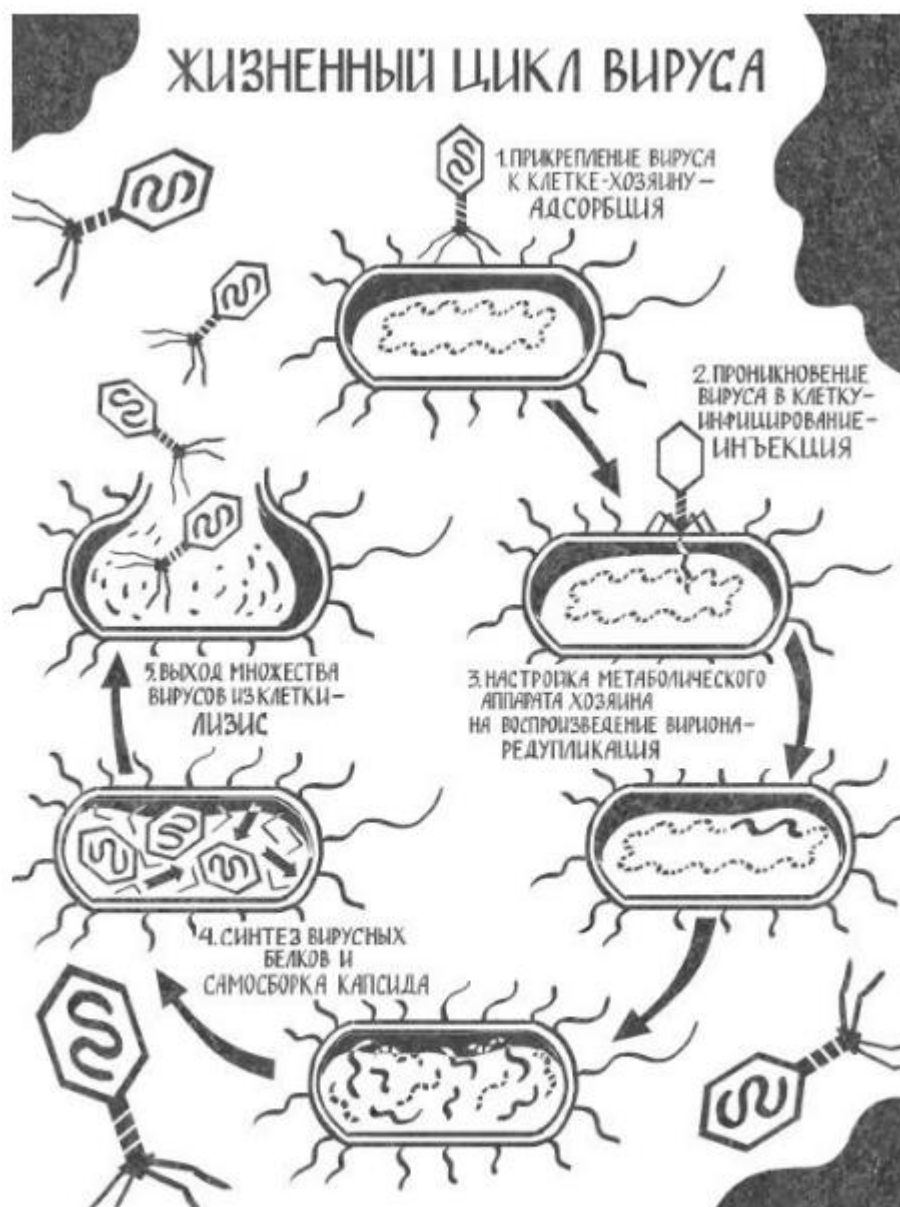


Рис. 7. Жизненный цикл вирусов проходит внутри прокариотических или эукариотических клеток. Вирусы используют «молекулярные фабрики» клеток, чтобы воспроизводить себя

До конца XX века в биологии главенствовала концепция, согласно которой клеточное строение является одним из фундаментальных признаков живого. Таким образом, вирусы автоматически попадали в раздел «неживое». В настоящее время нравы смягчились. При проведении границы между «живым» и «неживым» главный акцент делается на способности к воспроизведению генетической информации (размножению), и вирусы оказались «живыми». Для наших целей, впрочем, совершенно неважно, куда их относить, но важно помнить, что в отличие от подавляющего большинства клеточных форм жизни вирусы не способны воспроизводиться самостоятельно. Они всегда выступают в роли внутриклеточных паразитов, используя для своего размножения клетки эукариот или прокариот.

Клетки. Вопросы саморегуляции и взаимодействия

Одним из фундаментальных свойств живого является способность реагировать на изменения в окружающей среде. Живая клетка — динамическая структура, в которой в зависимости от текущей задачи могут включаться и выключаться различные наборы генов и, соответственно, синтезироваться, или, как говорят ученые, экспрессироваться, разные наборы белков. Белки, изменяющие активность генов, называются транскрипционными факторами. Прикрепление транскрипционного фактора к ДНК (гену) запускает или, напротив, блокирует его считывание.

Два самых важных слова в описании регуляции клеточной активности — это активация (включение, усиление) и ингибирование (выключение, ослабление, супрессия). Баланс между активацией и ингибированием разных наборов генов и белков определяет внутреннюю жизнь как отдельной клетки, так и целого организма.

В разных клетках активны разные наборы генов, и это определяет видимое разнообразие клеток человеческого организма. Нервная клетка не похожа на клетку печени, а клетка кожи — на мышечную.

В многоклеточном организме очень важную роль играет согласованность действий разных клеток. Она достигается за счет того, что клетки постоянно обмениваются химическими сигналами друг с другом. Нарушение согласованности приводит к таким опасным заболеваниям, как, например, рак.



Рис. 8. Согласованность поведения клеток в многоклеточных организмах достигается за счет обмена химическими сигналами. Сигнальные молекулы (лиганды) от одних клеток связываются с поверхностными белками (рецепторами) других клеток и запускают в них различные сигнальные пути. При этом клетки, на которых рецепторы к данному лиганду отсутствуют, остаются нечувствительными к данному сигналу

Молекулы, доставляющие послания от клетки к клетке, называются лигандами. Это могут быть как крупные молекулы — белки, так и относительно небольшие — гистамин или эстроген. Лиганды способны взаимодействовать со специальными белками-рецепторами на поверхности клетки. Связывание лиганда с рецептором запускает сложный каскад внутриклеточных превращений, который называется сигнальным путем данного рецептора и изменяет поведение клетки. Так, взаимодействие с рецепторами лигандов — факторов роста дает клетке сигнал делиться, а связывание цитокинов приводит к активации или затуханию иммунного ответа.

Связывание лиганда и рецептора — высокоспецифическое взаимодействие, эти две молекулы должны идеально подходить друг к другу, как ключ и замок, иначе связывания не произойдет. Разные клетки синтезируют разные наборы рецепторов, что определяет, на какие сигналы они будут реагировать.

Как любая сложная система, живая клетка способна выходить из строя. Для того чтобы такая испортившаяся клетка не повредила всему организму, существует специальный механизм — апоптоз, или управляемая клеточная смерть. В клетках, накопивших слишком много мутаций или других повреждений, запускается молекулярная программа самоуничтожения. Такой же механизм использует иммунная система, чтобы ликвидировать подозрительные клетки, но в этом случае сигнал поступает в клетку извне через так называемые рецепторы смерти, которые активируются специальными лигандами иммунных клеток. Главное отличие апоптоза от незапланированной клеточной смерти — некроза

(например, в результате физического или химического повреждения тканей) — в том, что при первом содержимое клетки (белки, нуклеиновые кислоты и другие биомолекулы) остается упакованным в специальные мембранные «мешочки» — апоптотические тельца, а при втором попадает во внеклеточную среду и вызывает острую реакцию — воспаление.

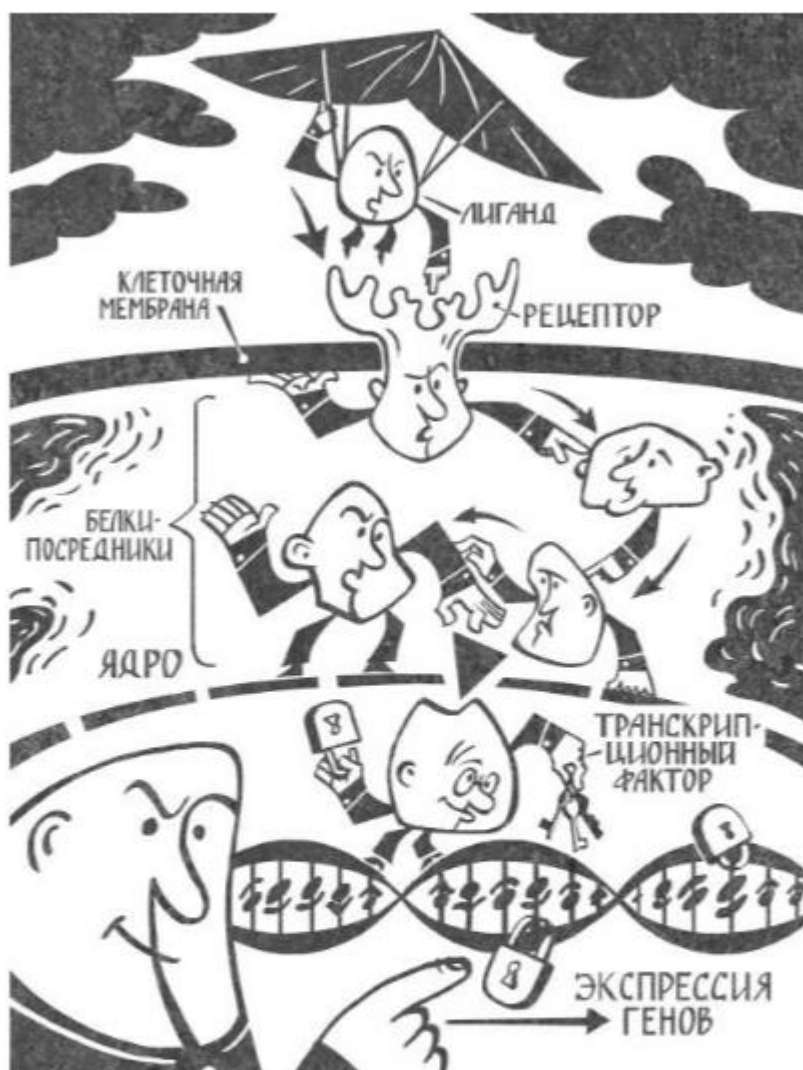


Рис. 9. Сигнальный путь — это последовательность молекулярных взаимодействий, соединяющих внешний сигнал (физический или химический) с изменением внутриклеточной активности. В результате активации того или иного сигнального пути, как правило, меняется экспрессия генов и клетка начинает производить новый набор белков, необходимых для решения текущих задач

Биологические системы устроены очень сложно. В каждой живой клетке одновременно взаимодействуют тысячи различных молекул, в многоклеточном организме к этому добавляются межклеточные взаимодействия и системы нервной и гормональной регуляции. Может показаться, что строение далеких галактик мы понимаем лучше, чем строение собственного тела. И это действительно так. Молекулярная биология очень молода, ей меньше 100 лет, и ее впечатляющие открытия, в сущности, лишь первые шаги. Если вы захотите больше узнать об этой увлекательной науке, ее истории и достижениях, обратитесь к списку рекомендованной литературы, который приводится в конце книги.

Рекомендованная литература

Об истории открытия структуры ДНК и генетического кода:

Уотсон Джеймс Д. Двойная спираль. — М.: АСТ, 2019.

О молекулярных основах эволюции:

Марков А. В. Рождение сложности. — М.: АСТ: Corpus, 2015.

О молекулярной биологии рака:

Кондратова М. Кривое зеркало жизни. — М.: Альпина нон-фикшн, 2019.

Фундаментальный учебник по молекулярной биологии и генетике:

Кребс Дж., Голдштейн Э., Килпатрик С. Гены по Льюису. — М.: Лаборатория знаний, 2022.

Краткий очерк современной иммунологии:

Дэвис Д. М. Невероятный иммунитет. Как работает естественная защита вашего организма. — М.: Гаятри/Livebook, 2019.

Основной отечественный учебник по иммунологии — подробный, но достаточно сложный:

Ярилин А. А. Иммунология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

* Главы, содержащие дополнительные материалы повышенной сложности, отмечены «звездочкой» (*), в случае затруднений их можно пропустить без ущерба для понимания основного содержания книги. — Здесь и далее прим. авт.

Примечания

1. Строго говоря, органом иммунной системы является не сам аппендикс, а скопления иммунной (лимфоидной) ткани в его стенках. Аналогичные скопления иммунных клеток в стенках кишечника (Пейеровы бляшки) также относятся к вторичным лимфоидным органам и играют важную роль в настройке иммунной системы.

2. Третьим исследователем, получившим премию в 2011 году, был американский биолог Ральф Стайнман, открывший дендритные клетки. Эта разновидность клеток адаптивного иммунитета играет такую важную роль в настройке иммунного ответа, что ей будет посвящена отдельная глава.

3. Датский ученый-бактериолог Ганс Кристиан Йоахим Грам (1853–1938) занимался систематизацией бактериальных инфекций. Он нашел вещество, которое бактерии одного класса окрашивало в розовый цвет, а другого — нет. В честь ученого те, что окрашивались, названы грамположительными, а те, что оставались бесцветными, — грамотрицательными.

4. Перевод Н. Демуровой.

5. Предел, или лимит, Хейфлика — максимальное число делений дифференцированных соматических (не половых) клеток. Максимальное число делений клетки зависит от типа клетки (фибробласт, гепатоцит, макрофаг и т.д.), а также от организма, из которого она взята. Для большинства человеческих клеток он равен примерно 50 делениям.

6. Мукерджи С. Царь всех болезней. Биография рака. — М.: Neoclassic: АСТ, 2013.

7. Митчелл Д. Облачный атлас. — М.: Азбука-Аттикус, 2016.

8. Дэвис Д. М. Невероятный иммунитет. Как работает естественная защита вашего организма. — М.: Гаятри/Livebook, 2019.

9. Гребер Чарльз. Открытие. — М.: Бомбора, 2020.

10. Хэрриот Дж. О всех созданиях — больших и малых. — СПб.: Азбука, 2022.

11. SARS-CoV, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (severe acute respiratory syndrome), или «пурпурную смерть», впервые выявлен в Китае в ноябре 2002 года. Эпидемия 2002–2003 годов охватила более 8 тысяч человек, из них 774 случая оказались смертельными. С 2004 года новых случаев заражения зарегистрировано не было.

12. MERS-CoV, вызывающий ближневосточный респираторный синдром (Middle East respiratory syndrome), идентифицирован в Саудовской Аравии в 2012 году. Последняя крупная вспышка заболевания произошла в Республике Корея в 2015 году, куда вирус завезли с Ближнего Востока — из Кувейта. На 1 июня 2015 года было зарегистрировано 1154 подтвержденных случая заболевания и не менее 431 случая летального исхода, связанного с заражением этим коронавирусом.

13. Якутенко И. Вирус, который сломал планету. — М.: Альпина нон-фикшн, 2022.

14. Пока книга готовилась к печати, появилась первая информация о лекарствах против коронавируса. Компания Pfizer заявила, что разработанный ею препарат значительно снижает риск развития тяжелого заболевания. По результатам промежуточного анализа фазы 2/3 у негоспитализированных взрослых испытуемых PF-07321332 показал снижение риска госпитализации или летального исхода на 89%. Это похоже на свет в конце тоннеля, по которому мы все бредем уже второй год, но ни в коей мере не отменяет сказанного выше о важности вакцинации.

15. Цит. по: Чудаков Д. Вакцинация против COVID-19: вопросы и ответы // Троицкий вариант. 2021. 13 июля. (Газета «Троицкий вариант» внесена в реестр иностранных средств массовой информации, выполняющих функции иностранного агента.)

16. Цит. по: Циммер К. Паразит — царь природы: тайный мир самых опасных существ на Земле. — М.: Альпина нон-фикшн, 2020.

17. Кондратова М. Кривое зеркало жизни. — М.: Альпина нон-фикшн, 2019.

18. Цит. по: Хаух М., Хаух Р. Иммунитет. Как у тебя дела? — М.: Бомбора, 2020.

19. Пока книга дописывалась и готовилась к печати, в Южной Африке появился штамм омикрон, подтвердив все описанные в этой главе ожидания ученых. Он характеризуется большим (более 30) количеством мутаций в спайковом (шиповидном) белке. Часть их похожа на мутации штаммов дельта и бета. Однако, по данным на конец ноября 2021 года, ранее не были выявлены штаммы с промежуточными мутациями, так что есть основания полагать, что вирус мог пройти все этапы эволюции в одном или немногих пациентах, имеющих иммунодефицит. Омикрон стремительно распространяется и с легкостью обходит иммунную защиту, обученную на предыдущих вариантах вируса. К счастью, он, по-видимому, реже приводит к пневмониям, зато одинаково легко поражает и старых и малых. В связи с эпидемией омикрона по всему миру

приходится срочно разворачивать дополнительные педиатрические отделения, в чем не было необходимости первые два года пандемии.

20. Цит. по: Эхгартнер Б. Крах гигиены. Как война с микробами уничтожает наш иммунитет. — СПб.: Питер, 2018.

Издательство и автор благодарят проект «Биомолекула» за помощь в подготовке издания.

Научный редактор Аполлинария Боголюбова, канд. биол. наук

Редактор Анна Щелкунова

Иллюстрации Олега Добровольского

Художественное оформление и макет Андрея Бондаренко

Издатель П. Подкосов

Руководитель проекта А. Шувалова

Ассистент редакции М. Короченская

Корректоры Н. Витько, Е. Сметанникова

Компьютерная верстка А. Ларионов

Арт-директор Ю. Буга

Фото автора на обложке В. Богатов

© Кондратова М., 2022

© Добровольский О., иллюстрации, 2022

© Бондаренко А., художественное оформление, макет, 2022

© ООО «Альпина нон-фикшн», 2022

© Электронное издание. ООО «Альпина Диджитал», 2022

Кондратова М.

Невидимый страж. Как иммунитет защищает нас от внешних и внутренних угроз / Мария Кондратова. — М.: Альпина нон-фикшн, 2022.

ISBN 978-5-0013-9799-1