

## **КРАТКАЯ ИСТОРИЯ ИММУНОЛОГИИ ГЛАЗАМИ ПАТОФИЗИОЛОГОВ<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет; <sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.*

### **Резюме**

Статья рассматривает основные открытия и эволюцию идей в сфере иммунологии начиная с античности и до наших дней. Показана взаимосвязь развития патофизиологии и иммунологии. Содержатся биографические сведения о почти 200 ученых и врачах, чьи достижения обеспечили соразвитие этих наук. Специальное внимание уделено протоиммунологическим концепциям, развитию вариоляции и вакцинации, открытию клеточного и гуморального иммунитета, истории изучения антител, лимфоцитов, антиген-представляющих клеток, физиологического и патологического аутоиммунитета, аутоотолерантности, эффекторных механизмов иммунной системы и ее центральных органов, взаимоотношений палеоиммунитета и неоиммунитета, иммунитета и воспаления, развитию концепций аллергии, клональной селекции, нейроиммуноэндокринных взаимодействий, регуляторных аутоантител, иммунного клиренса, цитокиновой сети, становлению представлений о главном комплексе гистосовместимости, микробиоме – и их роли в иммунологии и иммунопатологии. Авторы отмечают возрождение мечниковского, системно-холистического подхода в иммунологии и тенденции растущей интернационализации иммунологических исследований, с их концентрацией применительно к источникам финансирования (38 рис., библиография – 36 ист.).

*Ключевые слова:* история иммунологии, иммунитет, вакцинация, антитела, антигены, аллергия, антиидиотипы, лимфоциты, антиген-представляющие клетки, аутоиммунитет, адаптивный иммунитет, врожденный иммунитет, цитокины, воспаление, иммунонейроэндокринные взаимодействия, естественные аутоантитела.

---

<sup>1</sup> L.P. Churilov<sup>1</sup>, A.G. Vasil'ev<sup>2</sup>, V.J. Utekhin<sup>1,2</sup> Brief history of immunology through the eyes of pathophysiologicals / <sup>1</sup>Saint Petersburg State University; <sup>2</sup>Saint Petersburg State Paediatric Medical University.

### *Abstract*

The article reviews the main discoveries and evolution of trends and ideas in the field of Immunology since antiquity to present days. The relationship between the development of Pathophysiology and Immunology is shown. There are biographical information pieces about almost 200 scientists and physicians, whose achievements have ensured the co-development of these sciences. Special attention is paid to proto-immunological concepts, development of variolation and vaccination, discovery of cellular and humoral immunity, history of the studies of antibodies, lymphocytes, antigen-presenting cells, physiological and pathological autoimmunity, autotolerance, effector mechanisms of the immune system and its central organs, paleoimmunity and neoimmunity, as well as to the relationships between immunity and inflammation, to the development of concepts of allergy, clonal selection, neuroimmune-endocrine interactions, regulatory autoantibodies, immune clearance, cytokine network. The formation of ideas about the major histocompatibility complex, microbiome is covered – and their role in Immunology and Immunopathology. The authors note the revival of the Metchnikoff's systemic and holistic approach in Immunology and the trend of the growing internationalization of immunological studies, with their concentration in relation to sources of funding (38 figs, bibliography – 36 refs).

### *Keywords:*

History of Immunology; Immunity; Vaccination; Antibodies; Antigens; Allergy; Anti-idiotypes; Lymphocytes; Antigen-presenting cells; Autoimmunity; Adaptive immunity; Innate immunity; Cytokines; Inflammation; Immunoneuroendocrine interactions; Natural autoantibodies.

### *Введение*

Для чего мы написали эту работу, представляющую развернутую и дополненную, а также уточненную версию краткой главы нашей ранее изданной книги? [1]. Самурай Цунэтомо Ямамото (1659–1719) давно дал ответ на такие вопросы в своих «Записях о сокрытом в листве» 1716 года следующими словами: «В скучных сказаниях о людях былого сокрыты тайны их великих свершений. ... Если, слушая что-то в десятый или в двадцатый раз, ты неожиданно достигнешь понимания – это будет незабываемое мгновение». Не зная истории, нельзя ее делать, невозможно в нее войти. А мы желаем этого нашим ученикам, для которых написали этот очерк. Мы желаем этого нашим учителям, память о которых храним.

Создать абсолютно объективную историю чего бы то ни было нельзя:

личность автора всегда будет накладывать свой отпечаток. Поэтому мы прямо указываем, что это история иммунологии глазами представителей другой, более широкой медицинской науки – патофизиологии, история мировой иммунологии – глазами россиян. Данный очерк истории иммунологии и ее взаимоотношений с патофизиологией заведомо неполон, однако на эту тему имеются крупные всеобъемлющие монографии и обзоры, послужившие для нас источниками информации [2–6].

Иммунная система – интегративная система, ведущая стереохимическую сенсорную, а также бессознательную аналитическую и эффекторную деятельность по поддержанию метаболической индивидуальности организма и его многоклеточности, обогащению его реактивности приобретенным опытом. Эта деятельность основывается на создании, архивировании и мобилизации адресных защитных и регуляторных программ. Адресность и накопление опыта в этой системе обеспечивается селективно видоизменяемым клональным разнообразием её клеток и генерируемых ими распознающих молекул, а отчасти – селективной адресной миграцией таких клеток. Часть распознающих молекул, генерируемых иммунной системой, сама служит эффекторами (цитокины и регуляторные аутоантитела), часть имеет молекулярные адаптеры для включения клеточных и гуморальных эффекторов ферментативного и сигнального действия (комплемент-связывающие иммуноглобулины). Эффекторы прямо или опосредованно влияют на рост и функции своих мишеней [1]. Иммунология – отрасль биомедицинской науки, по сути биология и патофизиология иммунной системы, изучающая феноменологию и механизмы иммунных ответов и их нарушения. Теснее всего она связана с физиологией, биохимией и патологией. В современном понимании эта наука дала много частных разделов на стыке с другими, в том числе – прикладными областями медицины (иммунобиология, иммуногенетика, сравнительная иммунология, серология, иммунохимия и молекулярная иммунология, иммунопатология включая аллергологию, онкоиммунология, трансплантационная иммунология, инфекционная иммунология, иммуногеронтология, иммунология репродукции, иммунофармакология, иммунонейроэндокринология, иммунотоксикология, иммунонутрициология и пр.). Зарождается на наших глазах новая интегральная наука об аутоиммунитете и вызванных его нарушениями болезнях – аутоиммунология [7].

#### *Протоиммунологи древности и Нового Времени*

Считается, что становление иммунологии как особой отрасли научной и практической медицины произошло за полвека между 1875 и 1925 гг. [8]. Но

представления о невосприимчивости к болезням уходят корнями в глубокую древность. Эллинский историк Фукидид (460 – 400 до Р.Х.) заметил, что переболевшие чумой и выжившие афиняне не заболели во время последующих вспышек эпидемии и назвал их «иммунными». В Древнем Китае не позже, чем со II века предпринимались попытки иммунизации от натуральной оспы выделениями из оспенных элементов (вариоляции). Эти методы сохранились у даосов провинции Сычуань и в X веке были успешно использованы для профилактики оспы в императорской семье, что вошло в соответствующие летописи. Первый в истории врач, отразивший в 1549 г. методику вариоляции в научной литературе – педиатр эпохи Минской династии Ван Мичжай (1495–1585) [9]. Греческий врач и анатом Руфус Эфесский (рис. 2) уже в I веке н.э. знал о существовании тимуса и охарактеризовал его, как вместилище души или жизнестойкой индивидуальности. Наконец, выдающийся средневековый арабский врач Абу Бакр Мухаммад Аль-Закария, известный в Европе как Ар-Рази или Разес (ок. 865 – ок. 925), ввел понятие о специфичности иммунитета к инфекциям и придерживался представлений о приобретенном характере изменений в организме, обеспечивающих устойчивость к заразным болезням (рис. 1). Около 1670 г. по торговым путям метод вариоляции от оспы попал из Китая в Турцию.



Рис. 1. Фукидид, Ар-Рази и леди Мэри Уортли Монтегю [1]

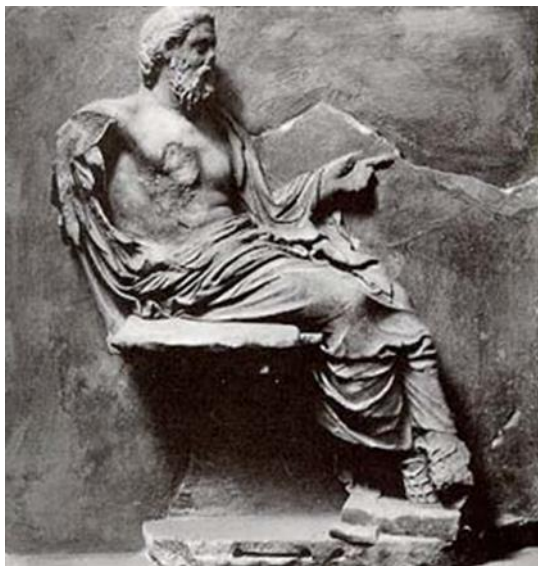


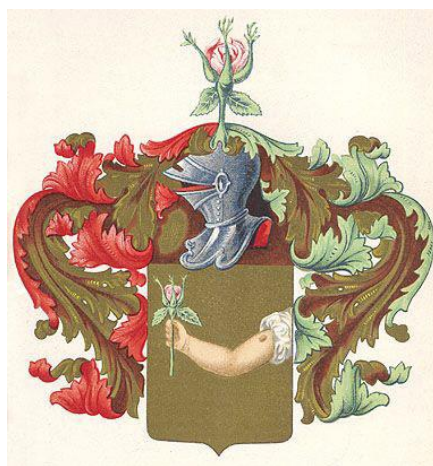
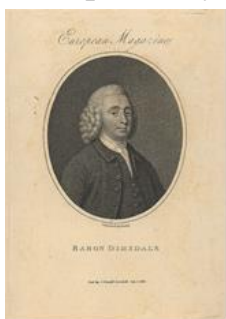
Рис. 2. Руфус Эфесский.

В Новое Время прогресс в иммунологии связан с историей оспопрививания. Супруга британского посла в Османской порте, леди Мэри Уортли Монтегю (1689 – 1762), сама потерявшая от оспы в детстве брата, изучила турецкий опыт вариоляции и в 1718 г. успешно привила своего 5-летнего сына, а по возвращении в метрополию, в присутствии короля и его лейб-медика – 4-летнюю дочь (рис. 1). Король в 1721 г. повелел хирургу Чарльзу Мэйтленду (1668–1748) изучить метод на 6 заключенных тюрьмы Ньюгейт и, после успешной апробации (а двое из привитых были в гуманных традициях того времени намеренно подвергнуты контакту с больными – и не заболели), а также после гуманной перепроверки на 5 сиротах приюта Сент-Джеймс – вариоляция стала пропагандироваться в Британской империи, начиная с прививки в 1722 г. двух внуков короля. Подопытных преступников король помиловал [10].

Впрочем, в Европе не без недоверия воспринимали вариоляцию: французский король Людовик XV делать ее отказался и... скончался от оспы.

Передовой страной в этом отношении стала Россия, где в XVIII столетии от оспы умирал каждый седьмой ребенок. Императрица Екатерина II 23 октября 1768 г. лично втайне от двора испытала метод – и не на преступниках или сиротах – а на себе самой, при посредстве приглашенного из Лондона хирурга-квакера – Томаса Димсдэйла (1712–1800) и переносившего оспу кадета – сына вахмистра Марка Федоровича Сафонова и жены его Василисы Савельевны, юного Саши. Опыт был небезопасным. По английским данным, после вариоляции 2-3% привитых умирали от оспы (в эпидемии того периода – минимум 14% заболевших), причем именно смертельные случаи (включая гибель 2 представителей знати и видного теолога) остановили в Англии опыты доктора Ч. Мэй-

тленда и воспрепятствовали официальному внедрению этого метода. После успешной прививки мать Отечества привила сына – цесаревича Павла, и только затем, по его выздоровлении, издала указ об оспопрививании в России. Царица обнародовала врачебные записи своего послепрививочного состояния (а хворала она 7 дней) – чтобы развеять опасения подданных и личным примером распространила среди знати моду на вариоляцию, о которой писала послу графу Чернышёву в Лондон: «Ныне у нас два разговора только: первой о войне, а второй о прививании. Начиная от меня и сына моего, который также выздоравливает, нету знатного дома, в котором не было по несколько привитых, а многие жалеют, что имели природную оспу и не могут быть по моде. Граф Григорий Григорьевич Орлов, граф Кирилл Григорьевич Разумовской и бесчисленных прочих прошли сквозь руки господина Димсдаля, даже до красавиц... Вот каков пример». За каждого привитого давали рубль серебром. Доктор Димсдэйл стал русским бароном и был щедро вознаграждён. Простолюдин Александр Данилович Марков (Сафонов) получил дворянство, фамилию «Оспенный» и герб с изображением детской руки с вариоляционной ранкой. Он пользовался благосклонностью и поддержкой императрицы и дослужился до секунд-майора, но чахотка рано сгубила его [11–12].



*Рис. 3. Слева – Т. Димсдэйл, в центре – герб А.Д. Маркова-Оспенного, справа – Екатерина Великая в русском национальном костюме, портрет 1780 г. кисти неизвестного художника.*

К началу нового века (1801) Уильям Геберден (1710–1801) подытожил статистику и показал, что в Лондоне вариоляция не привела к снижению смертности от оспы, более того – за ее годы от оспы умерло даже больше людей, чем за аналогичный период до нее [13]. Хотя повинны в этом, конечно же, были цик-



лические эпидемиологические процессы, а отнюдь не усилия вариоляторов, метод вышел из моды и утратил официальную поддержку.

Следующим шагом протоиммунологии стала вакцинация. В Германии первые опыты по прививке коровьей оспы имели место еще в середине XVIII века. По некоторым данным, первым «протоиммунологом» здесь был некий Йобст Босе из Геттингена (1769). Немецкий учитель Петер Плетт (1766–1823) из Килья в Голштинском княжестве первым в мире успешно инокулировал коровью оспу и получил иммунитет от натуральной у 4 детей еще в 1774 г. Он доложил об этом в Кильском университете в 1790-91 гг., но профессора-медики, адепты старой доброй вариоляции, раскритиковали дилетанта, который впоследствии спился [14], и своевременно не опубликовали эти случаи в медицинской печати. Первая публикация об опытах Плетта вышла лишь в 1802 г. В 1774 г. английские фермеры Бенджамен Джести (1736–1816) и Элфорд из Читтенхолла привили от натуральной оспы жену Джести и двух его сыновей вирусом коровьей оспы. Несмотря на поствакцинальное осложнение у женщины, впоследствии привитые оказались иммунными [15].

Народный опыт о защитных свойствах коровьей оспы против натуральной не просто был широко известен, а даже публиковался в медицинской печати: в Испании (Х.И. Бартолаче, 1779) и Британии (Дж. Фьюстер, 1765) [15–16]. Этот народный опыт и был научно изучен и воспроизведен по совету учителя – Джона Хантера (1728–1793) его учеником Эдвардом Дженнером (1749–1823) на мальчике Джеймсе Фиппсе (1788–1853) в 1796 г. (рис. 4). Добрый доктор внимательно следил за поствакцинальными реакциями у мальчика, а через 6 недель (хорошо, что не раньше!) привил ребенку натуральную оспу и доказал его иммунность, опубликовав результат в 1798 г. [17]. Впоследствии натуральную оспу прославившемуся на весь мир Джеймсу прививали еще около 20 раз. Э. Дженнер подарил ему дом. Врач и мальчик похоронены в одной церкви. Так заключенные, сироты и дети бедняков способствовали мировым открытиям в годы, когда не существовало этических комитетов. Отметим, что труды Э. Дженнера – первые научные описания гиперергической реакции замедленного типа. Через много лет американский микробиолог Ханс Цинссер (1878–1940) первым осознает, что такие реакции – обязательная часть патогенеза любой хронической и многих острых инфекций.



Рис. 4. Привитие Дженнером коровьей оспы мальчику Джеймсу Фиппсу с руки молочницы Сары Нельмс (стоит справа, заматывая кисть руки бинтом) 2 мая 1796 г. Картина G. Utlingue, 1879 г.

*Иммунология как учение о войне организма с чужими*

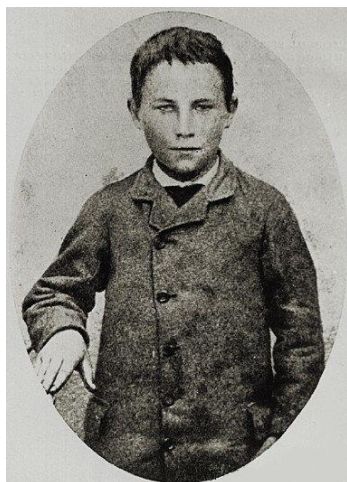
Следующую важную веху развития иммунологии знаменуют исследования «несостоявшегося» (так как российское министерство ему отказало в сохранении воинского звания при переходе на русскую военную службу) русского военврача и состоявшегося немецкого микробиолога Роберта Коха (1843–1910), доказавшего возможность развития сибирской язвы после прививки в ухо кролику крови от животного, погибшего от этой болезни (1876). Затем следует упомянуть гениальные работы химика и микробиолога Луи Пастера (1822–1895), начавшиеся в этой сфере с открытия феномена аттенуации и получения метода безопасной вакцинации наиболее эффективными и по сей день – то есть, живыми вакцинами (рис. 5).





*Рис. 5. Р. Кох (слева) и Л. Пастер.*

Он ввел цыплятам «случайно» выдержанный в тепле в течение нескольких месяцев препарат бацилл куриной холеры, не только не убивший их, а сделавший невосприимчивыми уже и к неослабленной инфекции (1879). Затем он предложил вакцины от сибирской язвы (1881) и от бешенства (вместе с Эмилем Ру – 1885 г.). А 6 июля 1885 г. они сделали первую прививку от бешенства человеку – 9-летнему эльзасскому мальчику Йозефу Майстеру (1876–1940), укусанному бешеной собакой, чем спасли его от смертельной болезни. Й. Майстер затем всю жизнь проработал в Институте Пастера в Париже, был хранителем гробницы своего спасителя, а когда в 1940 г. новые бешеные собаки – нацисты, оккупировавшие Париж, потребовали ее вскрыть – в знак протеста застрелился (рис. 6).



*Рис. 6. Й. Майстер*

Химик Л. Пастер догадывался о роли ферментов в иммунитете и говорил о принципе «винт-гайка», то есть комплементарной основе иммунных взаимодействий. Работая независимо, во многом соперничая, Р. Кох, открывший в 1882 г. возбудителя туберкулеза и в 1883-91 гг. – феномен гиперчувствительности замедленного типа (что знаменовало получение иммунной реакции без возбудителя, на основе его антигена), а также Л. Пастер, считающийся основопо-

ложником современной прикладной иммунологии, заложили фундамент этой науки. Главной их заслугой следует считать окончательное подтверждение микробной природы инфекционных болезней, а также раскрытие теоретических и практических аспектов иммунизации (вакцинации). Уже на этом этапе становится очевидна основополагающая роль эксперимента в развитии иммунологии и тесная связь этой науки с патофизиологией. Это выразилось в признании Пастером роли реактивности организма в иммунных процессах и возникновении заразных болезней. Обнаружив, что реактивность может быть изменена искусственно и зависит от условий, вплоть до отмены действия причинного фактора болезни, он отверг чистый монокаузализм, доминировавший в патологии того периода, со словами: «Микроб – ничто, субстрат – все!». Вместе с тем, нельзя не отметить, что ввиду огромной практической заинтересованности общества в успехах прививочного дела и на фоне романтической веры в науку, свойственной второй половине XIX – началу XX века – внедрение вакцинации и серотерапии в практику проходило ускоренно, без полного цикла преклинических и без предварительного отслеживания отдаленных эффектов. Фактически, объектом глобального эксперимента стало с годами все человечество. Вакцины изменили мир, сделав выкашивавшие ранее миллионы жизней инфекционные болезни редкими причинами смерти, но они же стали одной из причин радикального роста частоты аутоиммунных и аллергических болезней [3, 18–19].



*Рис. 7. Э.А. фон Беринг (слева) и барон Ш. Китазато в лаборатории.*

Важнейшим открытием необходимо считать выявление дифтерийного антитоксина Эмилем Адольфом фон Берингом и Шибасобуро Китазато (рис. 7) в 1890 г. Позднее, в 1901 году Э.А. фон Беринг был удостоен Нобелевской пре-

мии «за работы по использованию серотерапии в лечении дифтерии, которыми открыт новый путь в лечении болезней». Кстати, в 1905 году и Роберт Кох стал Нобелевским лауреатом за открытия в области туберкулеза, правда вакцины против него он не создал – эта честь принадлежит французам: микробиологу Леону-Шарлю Альберу Кальметту и ветеринару Жану-Мари Камиллю Герену, авторам штамма БЦЖ (1919).



*Рис. 8. Создатели вакцины БЦЖ на марке Французской территории афаров и исса (ныне – Джибути).*

Открытия имели и свою обратную сторону – у детей, получавших противодифтерийную сыворотку австро-венгерский (позже – американский) педиатр Бела Шик (1877–1967) описал сывороточную болезнь и иммунопатологический гломерулонефрит (рис. 9), а применение БЦЖ привело к открытию БЦЖитов, поражающих иммунодефицитных лиц.



*Рис. 9. Б. Шик во время прививок.*

Основы патофизиологии воспаления в этот же период заложили немецкие ученые Рудольф Вирхов (1821–1902) и Юлиус Фридрих Конхайм (1839–1884). Открытия этих патологов имели большое значение для становления иммуноло-

гии и патофизиологии: первый связал феномен иммунитета с лейкоцитами, которых считал «жандармами и стражами клеточного государства - организма», он же придавал большое значение клеточным включениям в белых кровяных клетках (как мы теперь знаем – лизосомам, пероксисомам и гранулам с медиаторами) и ставил вопрос об их судьбе, как основе хода воспаления. Помимо всего прочего, ему принадлежит и первое описание лейкоза как болезни. Вторым дал метод прижизненных исследований путем суправитальной микроскопии прозрачных органов животных, что затем использовалось основоположниками иммунологии. Ему же принадлежит первая идея о стволовых клетках и клональных процессах, высказанная в терминах той эпохи («рост из себя») (рис. 10).



*Рис. 10. Основоположники патофизиологии воспаления:*

*Р. Вирхов (слева) и Ю. Конхайм.*

*И.И. Мечников и его школа: иммунная система как домохозяйка и миротворец*

В 1882 г. российский ученый, сравнительный биолог и зоолог-эволюционист Илья Ильич Мечников (1845–1916) открыл феномен фагоцитоза и превратился, по его собственному выражению, в патолога за один день (рис. 11). Привнеся в нарождающуюся науку об иммунном ответе эволюционный, системно-общебиологический подход (отсутствовавший в работах протоиммунологов-химиков, протоиммунологов-микробиологов и протоиммунологов-врачей), он постулировал, что «роль жандарма», обороняющего организм от чужеродных антигенов (на которой делали акцент его коллеги-современники, даже величайшие из них, такие как Р.Вирхов и заведующий первой в мире кафедрой микробиологии Э. Дюкло), составляет лишь малую часть функций иммунной системы, которая, скорее, является в организме домохозяйкой.



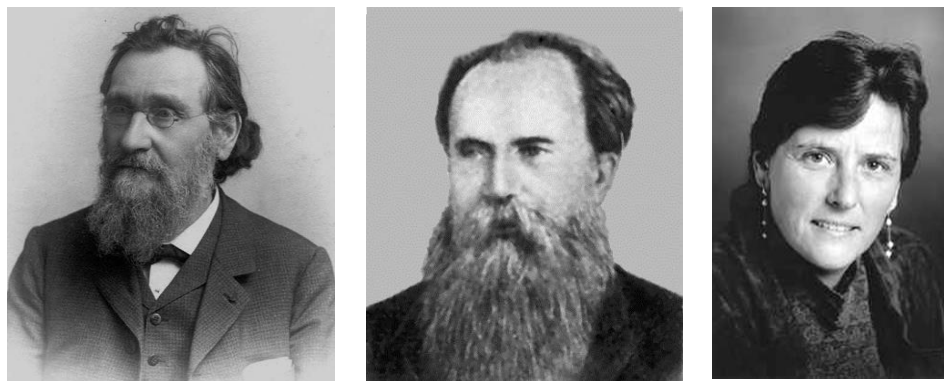


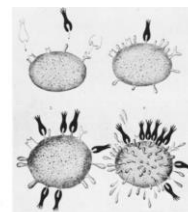
Рис. 11. Слева направо: И.И. Мечников, А.О. Ковалевский, М.М.Б. Кей

Главнейшее её предназначение корифей российской науки видел в регуляции жизнедеятельности и развития собственных клеток, в самом поддержании многоклеточности и формировании организма путем «физиологического воспаления», управляющего онтогенезом от зачатия – вплоть до старения [8, 20]. Вскоре в подтверждение концепции И.И. Мечникова морфогенетический аутофагоцитоз провизорных органов открыл у личинок мухи профессор Петербургского университета Александр Онуфриевич Ковалевский (1840–1901) (рис. 11). Через столетие после открытия И.И. Мечникова (1983) американская исследовательница Маргерит Мюррей Б. Кей (род. 1942) обнаружила предсказанный его школой нетканеспецифический аутоантиген-маркер стареющих и поврежденных собственных клеток (модифицированный анионообменный белок III полосы), опосредующий физиологический аутофагоцитоз. И.И. Мечникова порой рисуют в исторических трудах по иммунологии лишь как основателя концепции клеточного иммунитета, что неполно и неверно. Во-первых, само понятие о *специальной* системе, занятой защитой организма и терапевтическим-профилактическим пищеварением (то есть идея иммунной системы как таковой) впервые в мировой литературе появляется тоже в статье Мечникова (1883). В этой же работе он называет практически все органы вновь открытой системы, на основании сравнительно-биологических исследований отнеся к ней костный мозг, селезенку, лимфоузлы, белые кровяные клетки [21]. Не назван им был только тимус, иммунологические функции которого распознают лишь через 80 лет. Во-вторых, именно Мечникову принадлежат концепция борьбы за существование между клетками многоклеточного организма и последовательно дарвинистское толкование роли иммунной системы как средства конструкции и поддержания многоклеточности организма (1892) [22]. И наконец, он не только сразу понял физиологический, а не только патологический характер аутоиму-



нитета, что некоторые другие школы признали лишь почти столетие (!) спустя, но и совершил вместе с учениками ряд важных открытий именно в области иммунитета гуморального: тут и первые в мире модели ряда антителоопосредованных аутоиммунных заболеваний (С.И. Метальников, Е.С. Лондон, В.К. Линдемман и др.), и роль комплемента (Ж. Борде), и первая концепция антиидиотипов (А.М. Безредка, Е.С. Лондон), и даже костномозговое происхождение антител (Л. Дейч) – все это дала школа И.И. Мечникова [8, 20, 23]! Радиализм И.И. Мечникова и последовательный эволюционизм его воззрений ставит его выше всех отцов иммунологии по глубине обобщений и дальности предвидений – американский историк иммунологии Альфред Тобер в ХХI веке недаром называет нашего соотечественника «современным иммунологом» [25]. Забавно, что многие коллеги-современники отрицали значение его открытий и теорий, а немецкий бактериолог и гигиенист Юлиус Рихард Петри (1852–1921), чье имя носит знаменитая чашка, даже иронически называл фагоцитоз «восточной сказкой, родившейся в казацкой голове». И.И. Мечников – патофизиолог среди иммунологов, ему принадлежат концепция ортобиоза, целостная теория воспаления, основополагающая теория старения как самоотравления [24–25], гипотеза о вирусном канцерогенезе, предсказание существования лизосом («цитаз») – и многие другие обобщения, выходящие за рамки собственно иммунологии.

*Иммунология комплементарных взаимодействий: тела не действуют, не связывая*



DIAGRAMMATIC REPRESENTATION OF THE SIDE-CHAIN THEORY  
(PLATES I AND II)  
Fig. 1 "The groups like the haptophore group of the side-chain of the cell and that of the food-stuff or the world must be adapted to one another, e.g. in male and female virus (Pavlov), or as lock and key (B. F. F. F. F.)."  
Fig. 2 "... the first stage in the union must be regarded as being the union of the union by means of its haptophore group to a special side-chain of the cell membrane."  
Fig. 3 "The side-chain involved, so long as the union lasts, cannot exercise its normal, physiological, nutritive function."  
Fig. 4 "We are therefore now concerned with a defect which, according to the principles of the side-chain theory, is caused by the side-chain being involved in the union, and is not a defect of the side-chain itself."

*Рис. 12. П. Эрлих и его рисунок, иллюстрирующий теорию боковых цепей, объясняющую антителопродукцию.*

В тот же период, применяя химические подходы и логику лиганд-рецепторного взаимодействия, развивая пастеровское положение о комплементарных взаимодействиях при иммунитете, – гениальный немецкий ученый Па-

уль Эрлих (1854–1915) предложил способы дифференциальной окраски лейкоцитов и отличил лимфоидные клетки от миелоидных (рис. 12). Развивая принцип комплементарных взаимодействий, он пришел к естественной для человека, воспитанного на немецком фольклоре и слушавшего Моцарта, идее «волшебной пули», то есть молекулы, адресно узнающей свои мишени, и рассмотрел иммунитет как деятельность клеток, вырабатывающих подобные «циркулирующие рецепторы» или «боковые цепи протоплазмы», обезвреживающие яды и патогены. Великолепно его протокибернетическое обобщение: «*Corpora non faciunt nisi fixata*» – «Тела не действуют, если не распознают». Термин «анти-тела» для таких молекул предложил другой немецкий ученый – Ганс Эрнст Август Бюхнер (1850–1902), он же открыл и комплемент, назвав его «алексин» (современное название этой системы в ответ на придуманный тем термин «антитела» предложил Г.Э.А. Бюхнеру не кто иной как П. Эрлих) (рис. 13). О бактерицидных свойствах плазмы крови ранее докладывали предшественники Г.Э.А. Бюхнера – в 1885 г. венгерский бактериолог и гигиенист Йозеф Фёдор (1843–1901), а в 1888 г. британо-американский микробиолог Джордж Генри Фолькинер Наттелл (1861–1937).



*Рис. 13. Г.Э.А. Бюхнер.*

П. Эрлих разработал не только серологические методы, позволившие титровать антисыворотки (этой методикой и работал Э.А. фон Беринг), но и перевивку асцитной карциномы, заложив тем самым краеугольный камень в основание онкоиммунологии. Он же в 1877 г. открыл тучные клетки, важнейшие эффекторы иммунной системы. В 1909 г. П. Эрлих ввел представление об иммунном надзоре за опухолевыми клетками, что немедленно подтвердил своими патологоанатомическими исследованиями русский врач Николай Николаевич Финогенов (1869–1948). Наконец, П. Эрлих описал первое аутоиммунное заболевание у человека – тепловую гемолитическую анемию при сифилисе (совместно с Ю. Моргенротом, 1900) и основал научную химиотерапию [26–27]. За многолетние фундаментальные работы в обоснование клеточной составляющей

иммунитета И.И. Мечникову совместно с П. Эрлихом, впервые предположившим еще в 1891 году, что антитела ответственны за иммунитет, и на протяжении нескольких десятилетий разрабатывавшим со своими сотрудниками гуморальную составляющую теории иммунного ответа, была в 1908 г. присуждена Нобелевская премия «в ознаменование их вклада в разработку основ иммунологии» [28].



*Рис. 14. Слева направо: П.П. Эр, Ж. Борде и О. Жангу.*

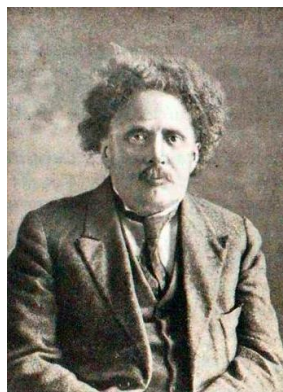
Даже краткое и фрагментарное описание всех дальнейших этапов развития иммунологии могло бы занять слишком много времени, поэтому мы ограничимся очень поверхностным перечислением важнейших, с точки зрения патофизиологов, вех в истории этой отрасли биомедицинской науки.

В 1891 году француз Пьер-Поль Эмиль Ру (1853–1933) в подтверждение гуморальной теории иммунитета описал феномен его пассивной передачи сыворотками – без чего достижения серотерапии и серопротекции, включая работы Э.А. фон Беринга, были бы невозможны. В 1894 году бельгиец Жюль Борде (вместе с зятем – Октавом Жангу, 1875–1957) провел блестящие работы, открывшие роль комплемента, классический путь его активации, а также подтвердившие роль антител в бактериолизе. В 1919 году за изучение системы комплемента он был удостоен Нобелевской премии (рис. 14). Альтернативный путь активации комплемента, актуальный при аллергоидных реакциях, был описан много позже (1971) немецкими иммунологами Отто Гётце (1935–2013) и Хайнцем-Иоахимом Мёллер-Эберхардом (1927–1998). В самом начале XX века появились основы учения об антигенности и иммуногенах.



*Рис. 15 . Слева: К. Ландштейнер в лаборатории; в середине – Н.М. Артюс (второй слева) с учениками; справа: открытие анафилаксии, слева направо: Шарль Рише, князь Альбер I Гримальди, Поль Портье и ассистент.*

В 1900 году последовало открытие Карлом Ландштейнером (1868–1943) (рис. 15) 0, А и В групп крови (Нобелевская премия в 1930 г.; он же в 1917 году ввел в иммунологический обиход термин «гаптены», а в 1940 г. открыл резус-фактор). Позже (1936) этот выдающийся австро-американский иммунолог первым за пределами школы И.И. Мечникова признал существование физиологического аутоиммунитета, которое школа П. Эрлиха с 1901 г. отрицала, настаивая на понятии «Horror autotoxicus – ужас самоотравления» и считая аутоиммунитет однозначно патологическим явлением. Множились экспериментальные модели антитело-опосредованной патологии, возникло учение о цитотоксинах: антителах-разрушителях клеток.



*Рис. 16. Слева направо: А.Ф. Маньковский, Х. Хасимото, Е.С. Лондон, А.М. Безредка.*

Русский (с 1919 г. – болгарский) патолог школы И.И. Мечникова Александр Фёдорович Маньковский (1868–1946) первым получил «тиреоцитотоксины» и индуцировал ими аутоиммунную модель гипотироза (1902). Более того, в 1912 г. японец Хакару Хасимото (1881–1934) обнаружил первую клеточно-опосредованную аутоиммунную форму патологии – лимфоматозный зоб (хронический аутоиммунный тиреоидит). Но уже в 1901 г. ученик И.И. Мечникова Ефим Семенович Лондон (1869–1939) нашел аутоантитела (спермолизины) у

здоровых людей, а другой его ученик Александр Михайлович Безредка (1870–1940) – совместно с Е.С. Лондоном – зафиксировали существование естественных гемолизинов и даже антигемолизинов – то есть, естественных антиидиотипов к антителам, подтвердив идею учителя о физиологическом аутоиммунитете и заподозрив регуляторную роль естественных аутоантител. А.М. Безредке принадлежит и честь разработки первого в мире метода иммунологической десенсибилизации дробными внутрикожными и подкожными дозами антигена. Е.С. Лондон, в свою очередь, уже в очень ранний период развития иммунологии (1908) отстаивал точку зрения, что все гуморальные и клеточные явления иммунитета имеют единый цитологический источник. Он же (1904) создал метод автордиографии, в дальнейшем сыгравший важную роль в иммунологии и был одним из пионеров нейроиммунологии (см. ниже). Неоднократно номинированные на Нобелевскую премию, эти блистательные ученые мечниковской школы её так и не получили (причем Е.С. Лондон умер уже после вынесения в 1939 г. нобелевским экспертом положительного приоритетного решения по его кандидатуре) [29]. В 1901 году Николя Морис Артюс (1862–1945) – вместе с М. Бретоном – впервые описал кожную аллергическую реакцию – феномен Артюса, прототип иммунокомплексной разновидности аллергии. Множественные номинации на Нобелевскую премию ему так награды и не принесли... . Этапное значение имело открытие Поля Жюля Портье (1866–1962) и Шарля Рише (1850–1935), которые в 1902 г. обнаружили явление, противоположное традиционно связываемой с иммунитетом профилактики (понижению чувствительности к яду), то есть анафилаксию, усиление чувствительности при повторном введении антигена в сенсibilизированный организм. Ш. Рише стал нобелевским лауреатом (1913). Н. М. Артюс развил эти исследования и первым понял, что анафилаксия не связана с ядовитостью вводимых веществ, а представляет результат их и организма различной «биохимической индивидуальности» (1909) (рис. 15) [30].

Австрийский педиатр барон Клеменс Петер фон Пирке (1874–1929), соавтор Б. Шика по открытию сывороточной болезни, в 1906 г. ввел понятие «аллергия» и предложил кожную алергопробу на туберкулез (1907), а исследования немецких врачей: основоположника клинической иммунологии Отто Карла-Вилли Прауснитца (1876–1963) и гинеколога, страдавшего анафилаксией, Хайнца Кюстнера (1897–1963) (1921) по пассивному переносу гиперчувствительности к рыбе (от Кюстнера к Прауснитцу!) доказали, что не нервная или эндокринная система, а компоненты сыворотки крови служат главной основой



индивидуальной аллергической реактивности (рис. 17).



*Рис. 17. Слева – О.К.-В. Прауснитц, в центре – Х. Кюстнер, справа – К.П. фон Пирке.*

Увы, трагически закончилась жизнь двух из этих первопроходцев аллергологии – барон К.П. фон Пирке и его супруга предприняли одновременное самоубийство, а Х. Кюстнер, промучившись более 20 лет умер от инфекции, случайно занесенной в 1931 г. во время его экспериментов в области гинекологической иммунологии. Усилиями американских аллергологов Артура Фернандеса Коки (1875–1959) и Роберта Андерсона Кука (1880–1960) сформировалось представление об атопических болезнях и их едином анафилактическом патогенезе.

В 1903 британцами Алмротом Эдвардом Райтом (1861–1947) и Стюартом Ранкиным Дугласом (1871–1936) был открыт феномен опсонизации, предсказанный И.И. Мечниковым, что послужило объединению доктрин клеточного и гуморального иммунитета. В 1907 трудами шведа Сванте Августа Аррениуса (1859–1927) появилась новая дисциплина – иммунохимия, давшая в руки иммунологов и ученых других специальностей ценнейший исследовательский и диагностический инструмент.

В 1909 г. ученик А.Ф. Маньковского русский патофизиолог Александр Александрович Богомолец (1881–1946) впервые продемонстрировал не цитотоксические, а противоположные – цитостимулирующие эффекты антител на клетки коры надпочечников, основав представления об антителах как регуляторах жизнедеятельности соматических клеток.

В 1924 году немецкий патолог Карл Альберт Людвиг Ашофф (1866–1942) впервые описал ретикулоэндотелиальную систему, что заложило основы понимания цитодинамики клеток макрофагального ряда (рис. 18).



Рис. 18. Слева – А.А. Богомолец в 1907 г., в центре – Э.Э. Райт, справа – К-А.Л. Ашофф.

Вследствие войн и социальных катаклизмов в континентальной Европе массовый характер приобрела эмиграция ученых и врачей на Британские острова и, особенно, в Северную Америку. Это, вкупе с экономическим ростом США в ходе и после мировых войн предопределило перемещение центра иммунологических исследований за океан.

#### *Распознавание своего и ауто толерантность*

В 1937 г. британец Петер Альфред Горер (1907–1961) обнаружил антигены главного комплекса гистосовместимости у мышей и показал их роль при аллотрансплантации, заложив основы трансплантационной иммунологии (рис. 19). Увы, рак легких укоротил его жизнь, и Нобелевскую премию получили ученики, развивавшие его работы (см. ниже). В 1938 г. в Германии ветеринар Эрих Трауб (1906–1985) впервые продемонстрировал экспериментально врожденную иммунологическую толерантность к вирусному антигену. Нацистские убеждения (а он участвовал под руководством Г. Гимmlера в программе создания оружия массового поражения в 3-м Рейхе) не помешали ему после II Мировой войны стать экспертом ЦРУ США и Пентагона.

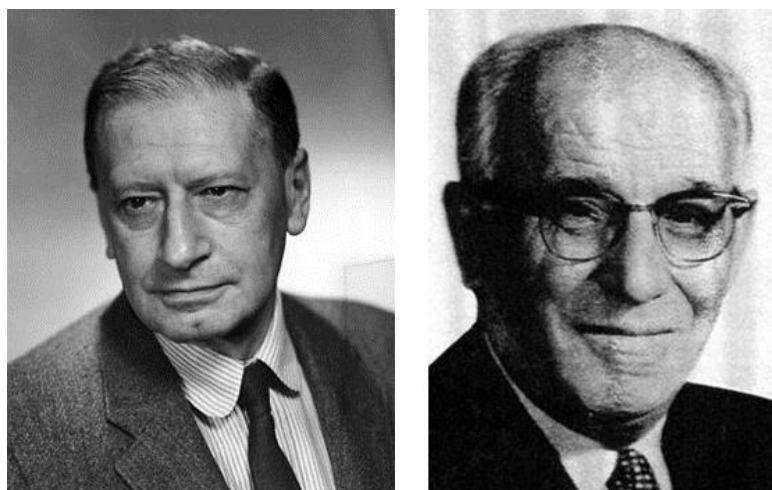
Идею о двухвалентности антител высказал британский иммунохимик Джон Ричардсон Мэррак (1899–1976). В 1939 г. швед Арне Вильгельм Каурин Тиселиус (1902–1971) и его американский аспирант Элвин Эбрахам Кабат (Кабачник) (1914–2000) показали электрофоретически, что антитела являются иммуноглобулинами (рис. 19). Э.Э. Кабат – выдающийся иммунохимик XX столетия (по странному невниманию Нобелевского комитета, в отличие от А.В.К. Тиселиуса, так не удостоенный премии), обогатил иммунологию еще и открытием антител к полисахаридам, а позже – активных центров иммуноглобулинов

и, совместно с китайско-американским коллегой Тай У – их переменных участков, как основы разнообразия антител (1970), он же первым заподозрил существование различных по седиментационным и электрофоретическим свойствам классов антител.



*Рис. 19. Слева направо: П.А. Горер, Э.Э. Кабат, А.В.К. Тиселиус, А.Х. Кунс; Э. Трауб (в центре группы гитлеровцев).*

В 1941 г. Альберт Хьюетт Кунс (1912–1978) придумал метить антитела флюоресцентными красителями, что привело к появлению реакций иммунофлюоресценции, а позже (1955) позволило ему показать, что одна плазматическая клетка производит антитела лишь одной специфичности (аллельное исключение). В том же году российско-американский патолог Филипп Левин (1900–1987), соавтор К. Ландштейнера и другого выходца из России – Александра Соломона Винера (1907–1976) по открытию резус-фактора, разгадал основанный на изоиммунизации патогенез гемолитической болезни новорождённых (рис. 20).

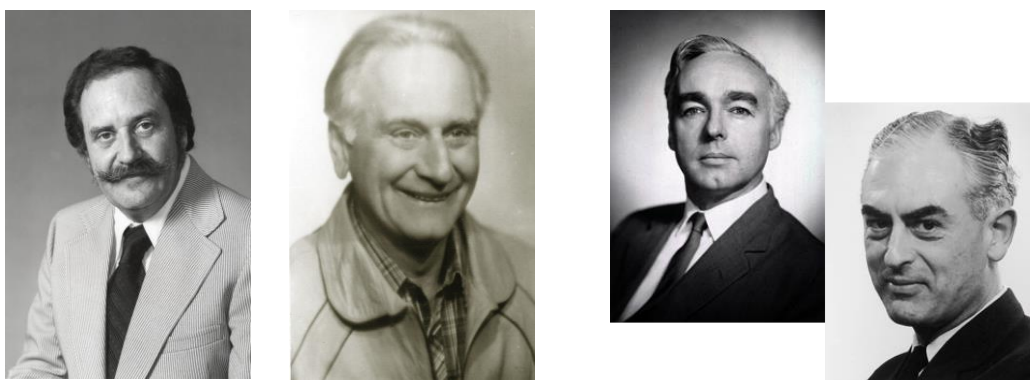


*Рис. 20. Ю. Фрейнд (слева) и Ф. Левин.*

В 1942 году венгеро-американский врач Юлеш Фрейнд (1890–1960) с ассистенткой Кэтрин МакДермот провели блестящие иммунологические исследования, обосновавшие существование адъювантов и их применение в вакцинном деле. Много лет спустя применение адъювантов, увы, привело к возникно-

вению новых болезней (см. ниже). В том же 1942 году К. Ландштейнер вместе с Мерилом Чейзом (1905–2004) еще раз ярко «отметился» в истории иммунологии, доказав возможность адоптивного клеточного переноса гиперчувствительности в опытах на морских свинках, и сделав тем самым важный вклад в разработку теории гиперергических реакций замедленного типа.

В 1944 г. были открыты IgM. Это произошло при исследовании миеломных белков и ревматоидных факторов шведами: врачом Яном Йостой Вальденстрёмом (1906–1996) вместе с физиком, специалистом по ультрацентрифугированию Каем Олуфом Педерсеном (1901–1991) и, независимо от них – американцем Генри Джорджем Кункелом (1916–1983), последний доказал иммуноглобулиновую природу этих давно известных патофизиологам протеинов.



*Рис. 21. Слева направо: Р.Д. Оуэн, М. Гашек, Р. Биллингхем и П.Б. Медавар.*

В 1944 британский ученый, уроженец Бразилии, сын ливанца-маронита Петер Брайен Медавар (1915–1987), несмотря на то, что ему не удалось защитить диссертацию из-за финансовых трудностей, опубликовал работу, в которой сформулировал гипотезу о механизмах отторжения алло-трансплантата (рис. 21). Вкупе с наблюдениями 1945 г. американского зоолога Рэя Дэвида Оуэна (1915–2014) о взаимной толерантности при естественном врожденном химеризме у телят, это стало основой представлений об интранатальной ауто-толерантности. Большую методологическую роль сыграли здесь и опыты 1953 г. чехословацкого эмбриолога Милана Гашека (1925–1984) на парабактериальных куриных эмбрионах. Несостоявшийся PhD стал затем Нобелевским лауреатом, а вот об Р.Д. Оуэне и М. Гашеке в Нобелевском комитете позабыли, хотя П.Б. Медавар (позже внесший вклад и в иммуногеронтологию) отдавал должное приоритету коллег. Впрочем, зато судьба подарила американскому агрозоологу Р.Д. Оуэну почти век жизни!



Рис. 22. Слева направо: Т. фон Маршалко, А.Э. Фагреус-Вальбом, Ж. Уден, Э.Т.Г. Ухтерлони.

В 1948 году шведка Астрид Эльза Фагреус-Вальбом (1913–1997) продемонстрировала, что антитела вырабатываются плазматическими клетками, которые еще в конце XIX столетия описали венгр Тамаш фон Маршалко (1862–1915) (рис. 22), испанец Сантьяго Рамон-и-Кахаль (1852–1934) и немецкий дерматолог Пауль Гершон Унна (1850–1929) при различных онкологических, воспалительных и инфекционных заболеваниях, и функция которых долго была неизвестна [31]. В том же году француз Жак Уден (1908–1985) и швед Эрьян Томас Гуннарссон Ухтерлони (1914–2004) разработали важнейшие для фундаментальной и прикладной иммунологии методы иммунодиффузии в геле агара. Первый также внес большой вклад в изучение идиотипии антител (см. ниже). В 1949 г. вышла работа австралийцев Фрэнка Макферлана Бернета (1899–1985) и Фрэнка Феннера (1914–1990) о распознавании «своего» и «несвоего» и роли этих процессов в поддержании иммунологической толерантности к «своему». В 1953 году в продолжение этой работы британцы П.Б. Медавар (см. выше), Руперт Биллингхам (1921–2002) и уроженец Германии, бежавший в юности в Британию от нацистов, Лесли (Лотар) Барух Брент (род. 1925) сформулировали гипотезу иммунологической ауто толерантности. А в конце пятидесятых годов датским ученым (работавшим также в Нидерландах, Англии и Швейцарии) Нильсом Каем Эрне (1911–1994), уроженцем Кореи американцем Дэвидом Уилсоном Толмейджем (1919–2014) и Ф. М. Бернетом была создана сыгравшая важную историческую роль клонально-селекционная теория иммунитета. Она позволила материалистически истолковать явление иммунологической памяти – как результат изменения численности антигенно-специализированных клонов лимфоцитов. За эти основополагающие исследования ряд их участников были в разные годы удостоены Нобелевской премии (Ф.М. Бернет, П.Б., Медавар, Н. Эрне, но не Д.У. Толмейдж) (рис. 23). Согласно этой теории в ее ортодоксаль-



ном варианте каждый клон лимфоцитов изначально и навсегда узнает (производит) иммунные лиганды ограниченной, возможно – всего одной специфичности. Специфичность задается стохастически до контакта с антигеном. В ходе контакта с антигенами происходит отбор клонов лимфоцитов на их аффинность и меняется их численность. Аутореактивные клоны устраняются антенатально от контакта с избытком аутоантигенов.

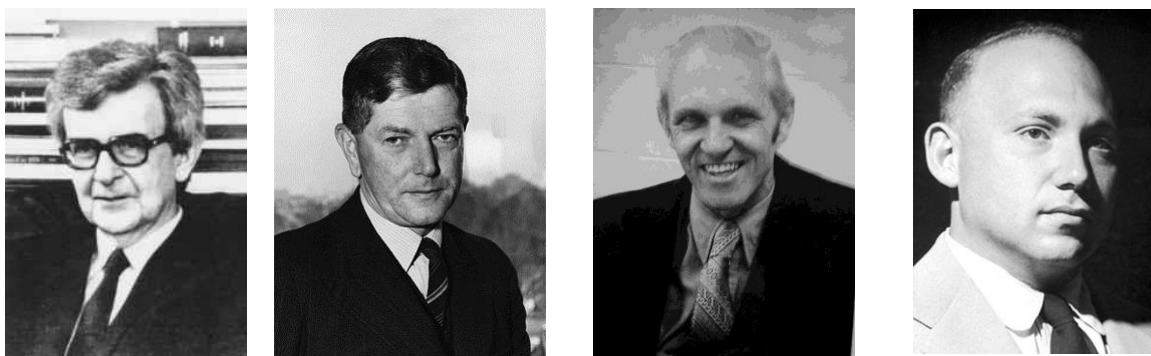


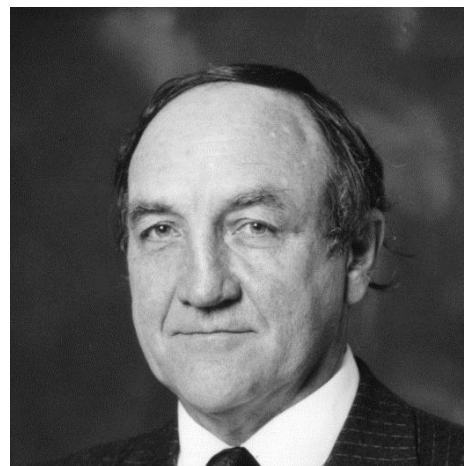
Рис. 23. Слева направо: Н. Эрне, Ф.М. Бернет, Д.У. Толмейдж, Дж. Ледерберг.

Все эти достижения (вкуче с клиническим применением американским врачом Филипом Шоуолтером Хенчем (1896–1965) иммуносупрессивного и противовоспалительного действия открытых уроженцем России швейцарцем Тадеушем Рейхштейном (1897–1996) и американским биохимиком Эдвардом Кендаллом (1886–1972) глюкокортикоидов, за что все трое удостоились Нобелевской премии) вдохновили практиков-трансплантологов.

Первую успешную пересадку почки от одного однояйцевого близнеца – другому провел еще в 1954 г. американец Джозеф Эдвард Мюррей (1919–2012), поныне остающийся единственным пластическим хирургом – нобелевским лауреатом. Премию он получил через 36 лет вместе с соотечественником Эдвардом Доннеллом Томасом (1920–2012), который первым пересадил в 1956 г. костный мозг под фармакологической иммуносупрессией.

Впрочем, удар по вновь сформулированной клонально-селекционной теории и по представлениям, существовавшим на тот момент о врожденной иммунной ауто толерантности, вскоре (1962) нанес другой нобелевский лауреат, американский молекулярный биолог Джошуа Ледерберг (1925–2008), который справедливо заметил, что в силу соматического мутирования нетолеризованные клоны и не толеризовавшие их антигены будут постоянно вновь возникать в организме. Это обосновало необходимость существования постнатальных механизмов ауто толерантности и справедливо перенесло вопрос о моменте толеризации с антенатального периода (о котором изначально думали все иммуно-

логи под влиянием конструкции ранних опытов Э. Трауба, Р.Д. Оуэна и П.Б. Медавара с соавт.) – на период, предшествующий созреванию в организме конкретных лимфоидных клонов, – но на всем протяжении онтогенеза индивида. Это способствовало и осознанию относительности аутоотолерантности, хотя последнее «в царстве школы П. Эрлиха» происходило небыстро. В «царстве школы И.И. Мечникова» (к которой, в основном, принадлежали на тот момент советские и часть французских и бельгийских иммунологов) эти процессы шли быстрее: в СССР никогда не прекращались исследования физиологических аутоантител как потенциальных регуляторов, в рассматриваемый период Леонид Рувимович Перельман (1900–1969) и его сотрудники пришли к идее получать антитела против субклеточных фракций с целью дифференцированного влияния на функции и рост модельных эндокринных клеток (1966). Едва ли не большее значение, чем отошедшая в историю клонально-селекционная концепция, имеют общебиологические взгляды авторов, создавших её. Так, Ф.М. Бернет прозорливо сблизил лимфоциты, с их повышенной способностью к соматическому мутированию, и опухолевые клетки, подметив, что в филогенезе как высокая частота опухолевого роста, так и сложные формы иммунного ответа проявляются у высших позвоночных строго параллельно и считал, что между этими явлениями имеется общебиологическая связь, допуская даже, что само эволюционное развитие иммунной системы представляло собой ответ на формирование способности многоклеточных (1957). Д.У. Толмейдж внес, возможно, решающий и не устаревающий вклад в клонально-селекционную теорию, ибо именно он предположил, что селекции подвергается не антитело, а клон клеток, которые его производят. Н.К. Ерне, которому и принадлежит сама идея естественного отбора на аффинность клонов (1955), в противовес ранним «инструктивным» теориям антителогенеза – позже стал создателем идиотип-антиидиотипической теории саморегуляции иммунной системы, которая впервые отказалась от догматической привязанности к дискриминации своего и чужого и признала, что аутоантигены распознаются иммунной системой, озабоченной и подвижной сохранением равновесия взаимно распознающих клонов, а совсем не принципом «свой-чужой» (1984). С точки зрения теории Н.К. Ерне, иммунитет и аутоиммунитет сдерживаются и регулируются, прежде всего, аутоиммунитетом [32].



*Рис. 24. Слева направо: Н.Р. Роуз, Э. Витебский, Д. Дониак, Д.Д. Эдамс.*

Тем временем, первую модель клеточно-опосредованного аутоиммунного заболевания человека (тироидита Хасимото) на животных получили в 1951 г. Эрнст Витебский (1901–1969) и его аспирант Ноэль Ричард Роуз (род. 1927), ныне крупнейший исследователь аутоиммунных болезней. В дальнейшем Э. Витебский ввел общепринятые ныне принципы, описывающие аутоиммунные заболевания и каноны их идентификации, позже (1956) эти исследования развили Г.Дж. Кункель, британец Иван Морис Ройтт (род. 1927) и, особенно – швейцаро-британская исследовательница Дебора Дониак (1912–2004), последней принадлежит обнаружение в клинике аутоантител, аналогичных выработанным в экспериментах Н.Р. Роуза и Э. Витебского, у больных тиреоидитом Хасимото, а позже – и оправдавшееся предвидение (1982) – о существовании ростостимулирующих антитироидных иммуноглобулинов. В Новой Зеландии в 1956 г. в поисках метода определения тиротропина ветеринарный иммунолог Данкен Дартри Эдамс (род. 1930) и математик Херберт Дадли Пьюрвз (1908–1993) неожиданно обнаружили, что тиреоид-стимулирующая активность в крови при известной к тому времени уже более 150 лет болезни Грейвса-фон Базедова принадлежит не гормонам, а гамма-глобулину (1956), через 10 лет было доказано, что это стимулирующие IgG против рецепторов ТТГ (это сделали американцы Дэвид Х. Соломон (род. 1923 г.) и Джилдон Н. Билл (род. 1929 г.). Данные открытия стали важнейшим клиническим подтверждением ранней концепции А.А. Богомольца о стимулирующих антителах [33]. В том же урожайном для иммунологии 1956 г. фабрициева сумка птиц была идентифицирована в качестве источника антител американским орнитологом Брюсом Гликом (1927–2002) с соавторами – Тимоти Чангом и Р. Джорджем Яппом, а Соломон Арон Берсон (1918–1972), не доживший до своей Нобелевской премии, и его сотруд-

ница Розалин Сюзман Ялоу (1921–2011), дожившая до неё, разработали радио-иммуноопределение, прототип всех иммуноконкурентных методов, сделав впервые эндокринологию, патофизиологию и иммунологию «зрячими» в отношении микроконцентраций биорегуляторов. В 1952 году американский военный врач–педиатр Огден Брутон (1902–2005) опубликовал работу по агаммаглобулинемии (у 8-летнего часто болевшего пневмониями мальчика Джозефа С. Холтонера), начав разрабатывать огромную область иммунодефицитов, ставшую позже, в последней четверти минувшего века суперактуальной из-за пандемии ВИЧ-инфекции. В 1957 году шотландский вирусолог Алик Айзекс (1921–1967) и франко-швейцарский иммунолог, уроженец Югославии Жан Линденман (1924–2015) открыли интерферон. Последнего мы также считаем одним из создателей представлений об идиотип-антиидиотипической регуляции: его идея о «гомотелах» (1979), то есть антиидиотипах, имитирующих в информационном отношении и по биоэффектам первичный антиген, составляет чрезвычайно важный «камень» как в фундаменте теории идиотип-антиидиотипических взаимодействий, так и в концепции иммуноглобулиновой и аутоиммунной регуляции клеточных функций (рис. 25). Идиотип-антиидиотипическая концепция восходит к упомянутым выше первым работам А.М. Безредки и Е.С. Лондона об анти-гемолизинах (1901). Первым экспериментально получил антиидиотипы, показав, что они могут в информационном отношении замещать антиген, против которого направлены идиотипы, советский патофизиолог Георгий Николаевич Крыжановский (1922–2013) вместе с иммунологами Львом Николаевичем Фонталиным (1922–2011) и Львом Алексеевичем Певницким (род. 1930). в 1960-62 гг. на модели столбнячного анатоксина [34]. Широко известные в мире аналогичные работы другого отца представлений об антиидиотипии – Ж. Удена (см. выше) относятся к 1964 г. и прямо не затрагивают вопрос об имитации эффектов антигена его антиидиотипами. Существенное значение имели и работы конца 70-х – 80-х годов минувшего века суданско-канадского (работал также в Саудовской Аравии и Великобритании) иммуноэндокринолога Надира Мохаммеда Рашада Фарида (1944–2010), изучившего антиидиотипическую природу тиростимулирующих аутоантител при болезни Грейвса–фон Базедова [33].

#### *Золотые декады иммунологии*

В 1959-62 гг. цикл работ англичанина Роднея Роберта Портера (1917–1985) и американца Джеральда Мориса Эделмена (1929–2014), ставших нобелевскими лауреатами, раскрыл химическую структуру антител. Последний, си-

темный биолог-эволюционист, в нашем понимании – «реинкарнация» И.И. Мечникова в новом столетии, позже применил клонально-селекционный принцип к формированию нейронных сетей и стал ещё и автором нейродарвинизма как теории сознания и морфофункционального становления мозга, включая представления о нейрональной пластичности, связанной с онтогенетической и опыт-опосредованной селекцией и повторным входом информации.



*Рис. 25. Слева направо – Ж. Линденман, Г.Н. Крыжановский, Н.М.Р. Фарид.*

Его можно считать ярким представителем нейроиммунологии (см. ниже), хотя сам он называл себя не нейроиммунологом, а топтобиологом, поставившим вопрос шире: вообще об алгоритмах самоформирования живых систем (1988). Знаменательно, что к началу XXI века сформировалось понятие иммуносинапса. Его ввели британские патологи Майкл Л. Дастин и Эндрю С. Шоу в 1999 г. (см. ниже), и стало известно, что одни и те же или гомологичные распознающие молекулы (например, белки семейства B7 и их лиганды) участвуют как в синаптообразовании в нервной системе, так и в иммуносинапсах. Кстати, впервые о возможной общности молекулярных механизмов нейропамяти и иммунологической памяти еще в 1973 г. писал отечественный молекулярный биолог Игорь Петрович Ашмарин (1925–2007). Стоит отметить, что путь становления нейроиммунологии, где Дж.М. Эделмен сделал шаг из «иммуно-» в «нейро»-царство, начался не в последней четверти XX века, а гораздо раньше – и с шагов, наоборот, от нейрофизиологии, получившей блистательное развитие уже к началу XX века – в неизведанную тогда «иммуно»-область. Первые шаги нейроиммунологии были связаны с исследованиями учеников И.И. Мечникова: в 1891 г. – Ивана Григорьевича Савченко (1862–1932) и в 1898 – Е.С. Лондона, показавших, что воздействия на головной мозг могут изменить иммунный ответ на сибиреязвенные антигены. Затем Сергей Иванович Метальников (1870–



1946), ученик как иммунолога И.И. Мечникова, так и физиолога Ивана Петровича Павлова (1849–1936), предпринял результативные попытки привнести логику нейрофизиологии в иммунологию и вместе с русским зоологом Виталием А. Шориным он в 1916 и 1926–1929 гг. показал возможность условно-рефлекторных влияний на иммунный ответ и даже условно-рефлекторного повышения иммунной резистентности к сибирской язве. В дальнейшем (1963) Еленой Андреевной Корневой (род. 1929) и ее школой было показано, что гипоталамические нейроны, особенно – серого бугра – способны влиять на иммунный ответ и чувствительны к обратным влияниям от клеток иммунной системы, причем обратная связь имеет и гуморальные, и нервные механизмы. В 1984 г. американский учёный Джон Эдвин Блэлок (род. 1952), которому принадлежат работы по регистрации продукции ряда гипофизарных гормонов лимфоцитами и важная для концепции физиологического аутоиммунитета идея кодирования гормонов и рецепторов комплементарными цепями двойной спирали ДНК, с полным правом охарактеризовал иммунную систему как сенсорную, обеспечивающую чувство антигенности.



*Рис. 26. Слева направо: Р. Портер, Дж.М. Эделмен, И.Г. Савченко, С. И. Метальников, Е.А. Корнева, Дж.Э. Блэлок.*

В 1959 г. были открыты в ЖКТ секреторные IgA: это сделали бельгийский иммунохимик Йозеф Ф. Хереманс (1937–1975) и соавторы. Это был первый научный проект молодого ученого, к несчастью, безвременно ушедшего. В том же 1959 г. британский патолог Джеймс Лермонт Гоувенс (род. 1924) доказал, что имеются долгоживущие малые лимфоциты, которые рециркулируют между кровью и лимфоидными органами, играя ключевую роль при трансплантационном иммунитете. Он продемонстрировал это, вызывая лимфопению путем дренирования грудного лимфатического протока. До этого кинетика и точная роль малых лимфоцитов были неизвестны, как тайной являлась и истинная роль центральных лимфоидных органов. Связь иммунологической памяти с долгоживущими лимфоцитами позже доказана Дж.Л. Гоувенсом (1966) в соав-

торстве с Джонатаном У. Уром (род. 1927) (рис. 27).

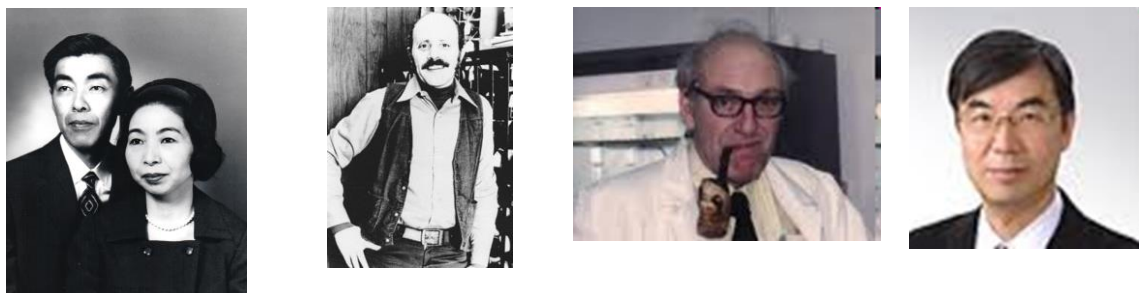


*Рис. 27. Слева направо: Дж.Л. Гоувенс, Ж.-Ф. А.-П. Миллер-Меньер, Р.А. Гуд, П.А. Бретчер, М. Кон.*

Еще в конце 50-х годов даже корифеи иммунологии считали тимус – рудиментом, а лимфоидные клетки в нем – фактом «не имеющим очень уж большого эволюционного значения», малый лимфоцит – считался лишь иммунологически неактивной стадией гистогенеза лимфоидной ткани (Ф. М. Бернет). Все рассуждения основателей клонально-селекционной теории относились к большим лимфоцитам и плазматическим клеткам, роль которых в антителопродукции уже была известна. Абсолютно революционными, таким образом, стали данные 1959 г., когда француз, подростком эмигрировавший через Шанхай в Австралию во время II Мировой войны, – Жак-Франсис Альбер-Пьер Миллер-Меньер (род. 1931) продемонстрировал ключевую роль тимуса в клеточном иммунитете, что и принесло ему затем Нобелевскую премию. Впервые с XIX века открыли у человека новую органную функцию! Молодой ученый изучал лимфолейкоз у мышей на вирусной модели Л. Гросса и неожиданно обнаружил, что неонатально тимэктомированные животные утрачивают способность отторгать трансплантаты и становятся высокочувствительными к вирусным инфекциям. Раннюю тимэктомию делали и прежде, например, американский патолог Элвин Макс Паппенхаймер–старший (ок. 1880–1955) еще в 1914 г. описал после нее транзиторную лимфопению и подозревал инфекции, но внимание исследователей поглощал тот факт, что такие животные плохо росли и недолго жили. Никто не проверял их трансплантационный иммунитет. К тому же, лимфопения в крови животных проходила, так как не все лимфоциты являлись Т-зависимыми, а исследователи ориентировались на лейкоцитарную формулу – и не видели количественных отклонений. Ж.-Ф. А.-П. Миллеру (совместно с аспирантом Грэмом Фрэнком Митчеллом, род. 1941), данная модель помогла в 1961– 1968 гг. открыть Т-лимфоциты, показать, что не все лимфоциты связаны в развитии с тимусом, продемонстрировать различия Т- и В-лимфоцитов, а также установить феномен «помощи» Т-клеток при продукции антител, нали-

чие Т-лимфопозза в тимусе и устранение там аутореактивных лимфоидных клонов. В 1965–1968 гг. американский педиатр и иммунолог Роберт Ален Гуд (1922–2003) вместе с Максом Дэйлом Купером (род. 1933) и соавторами описал В и Т-клеточные разновидности иммунодефицитов, как в клинике, так и в эксперименте (у птиц). Р.А. Гуд также предпринял успешные трансплантации костного мозга при первичном иммунодефиците человека (1968). В 1967 г. в США британский студент-медик второго года обучения, ушедший в академический отпуск: Дональд Мосьер поступил в аспирантуру (что по законам США того периода было вполне возможно!) и в своем первом же крупном исследовании (выполненном на кафедре патологии) установил в смешанной культуре мышинных селезеночных клеток и эритроцитов барана (по разработанному в 1963 г. Н.К. Ерне и А.А. Нордином методу), что антителопродукция требует кроме неприлипающих к пластику лимфоцитов участия прилипающих к нему нелимфоидных клеток. Вместе с патофизиологом Дональдом Роули (1923–2013), ранее известным своей разработкой (1954) первого устройства для суточного мониторинга сердечной активности, он заложил основу учения об антиген-представляющих макрофагальных клетках (А-клетках) и их кооперации с лимфоидными. Британский зоолог Эврион Митчисон (род. 1928) в 1969 г. описал Т-хелперы. В тени этих ярких событий малозамеченным прошло открытие в 1960 г. в США способа получения опухолей плазматических клеток у линейных мышей (Майкл Поттер (1924–2013) и Шарлотта Робертсон), а ведь без него невозможно было бы последующее развитие гибридной технологии и получение моноклональных антител! В этот же период, со значительным опозданием по сравнению с другими научно развитыми странами в СССР в экспериментальном порядке был открыт первый в медицинской высшей школе курс иммунологии (1965 г., Новосибирский медицинский институт). Пионером преподавания иммунологии выступил в нашей стране Рэм Викторович Петров (род. 1930). В 1969–70 гг. британо-канадский ученый Питер А. Бретчер и американец Мелвин Кон разработали двухсигнальную модель активации лимфоцитов, предусматривающую, что клональная экспансия эффекторов в ответ на антиген требует не только его распознавания, но и помощи распознавших его Т-хелперов, а анергия аутореактивных клеток может быть связана с отсутствием такой помощи. Позже (1980) австралиец Густав Виктор Джозеф Носсел (род. 1931) показал, что это справедливо для В-клеток и составляет периферический механизм их толерантности. Кстати, он же первым (1964) обнаружил, что одна и та же лимфоидная клетка синтезирует разные классы иммуноглобулинов. В

1965 г. американцы Дэвид С. Роув и Джон Л. Фэхей (1924–2014) описали у больного миеломной болезнью новый класс антител, назвав его IgD, а затем вместе с уроженцем Италии, американским ученым Бенвенуто Дж. Пернисом (1923–2011) установили их мембранную локализацию (1970). Последний класс иммуноглобулинов, важнейшие при анафилаксии реактивные IgE были найдены в 1966 г. японскими учеными супругами Ишизака – Кимишиги (род. 1925) и Терио (род. 1926). В 1970 г. американец Ричард К. Гершон (1932–1983) постулировал существование специальной субпопуляции лимфоцитов, занятых подавлением иммунных ответов и привел вместе с японцем Казунаги Кондо первые свидетельства их эффектов (1974). Немедленно американский клинический иммунолог Герман Хью Фьюденберг (1928–2014) выступил с идеей, что аллергия и аутоиммунные поражения могут происходить из-за дефицита Т-супрессоров (1977) (рис. 28).



*Рис. 28. Слева направо: супруги К. и Т. Ишизака, Р.К. Гершон, Г.Х. Фьюденберг, Ш. Сакагучи*

Г.Х. Фьюденберг в 70-х годах стал и соавтором аутоиммунной теории патогенеза шизофрении, а позже вступил в острый конфликт с производителями вакцин, настаивая, что некоторые из них (в частности, поливакцина MMR против кори-краснухи-паротита) провоцируют аутизм. Конфликт стоил Г.Х. Фьюденбергу врачебной лицензии. Однако, изучение возможной связи аутизма и других психических нарушений с адьювант-опосредованными нарушениями аутоиммунитета развернулись и продолжают поныне. После работ Р.К. Гершона о Т-супрессорах, их долго не могли идентифицировать. Самому автору гипотезы продолжать поиски помешала безвременная смерть. Первые 10–12 лет гипотеза была так популярна, что, развивая ее, И.А. Ройтт даже постулировал существование «контрасупрессоров» (1984). Но в дальнейшем укрепились точки зрения, что супрессия как явление есть, а супрессоров как субпопуляции, целиком за нее ответственной – будто бы не существует. Супрессорные эффекты распределяли между несколькими их носителями: реципрокным действием открытых в 1986 г. (южноафриканским ученым, эмигрировавшим в Канаду Тимо-

ти Р. Мосманном (род. 1949) и американцем Робертом Л. Коффманом, род. 1948) альтернативных Т-хелперов 1-го и 2-го типов, функцией аутореактивных Т-киллеров, антиидиотипическими В-супрессорными клонами и неспецифическими по отношению к антигену и идиотипу супрессорными факторами (Рут Арнон и Двора Тейтельбаум, 1993). Отрицали даже саму роль супрессорных лимфоцитов в аутоотолерантности (Родней Э. Лэнгмен, 1987). Но когда уже казалось, что догадка Р.К. Гершона похоронена навсегда, японские авторы под руководством Шимона Сакагучи (род. 1951) обнаружили (1995), что подавлением эффекторных клеток всех лимфоидных линий занимаются особые CD4+CD25+ Т-лимфоциты, экспрессирующие альфа –цепь интерлейкина-2 (см. ниже), высокоаффинные к этому цитокину. Более того, в 2003 г. усилиями той же японской группы было обнаружено, что их развитие в тимусе происходит из «недобитых» аутореактивных Т-клонов путем экспрессии гена – регулятора FOXP3, и им стали придавать решающее значение в поддержании периферической аутоотолерантности, а их дефектам – ключевую роль при системной ранней аутоиммунной патологии, в частности, IPЕХ-синдроме. Узаконенные после «величия, падения и восстановления в правах» специализированные Т-супрессоры получили иное имя: «Т-регуляторы» – видимо, чтобы не бередить чьи-то старые раны... В XXI веке раскрыли и метаболические, и сигнальные механизмы явления Т-супрессии (связанные с индолоксидазой, апоптогенными эффектами, действием ИЛ-10 и ролью иммунологического «реле» CTLA-4 – см. ниже, а также эффектами трансформирующего фактора роста-β). Последний наряду с кальцитриолом оказался важным индуктором дифференцировки Т-регуляторов.

Вот какими далеко идущими научными баталиями обернулись открытия и идеи золотых лет иммунологии – рубежа 60-х и 70-х годов минувшего века.

Тем временем, 16 мая 1969 г. в США умер первый пациент, некто Р.Р., у которого ретроспективно причиной смерти стала еще неизвестная науке ВИЧ-инфекция.

#### *Аутоантитела как регуляторы жизнедеятельности соматических клеток*

В середине столетия получили новое развитие представления о физиологическом регуляторном аутоиммунитете (рис. 29). В 60-е – 80-е годы XX века, усилиями ученых мечниковской школы: изобретателя иммуноэлектрофореза (1953) франко-российского иммунолога Петра Николаевича Грабаря (1898–1986), советского биохимика Игоря Евгеньевича Ковалева (1935–1991) и совет-



ского патофизиолога, нашего учителя – Альберта Михайловича Зайчика (1938–2014) были разработаны теория иммунологического клиренса и теория иммуноглобулиновой регуляции клеточных функций, лежащие в основе современного понимания физиологического аутоиммунитета.



Рис. 29. Слева направо: П.Н. Грабарь, И.Е. Ковалев, А.М. Зайчик, Д. Аларкон-Сеговиа

П.Н. Грабарь (1958, 1973) видел в аутоантителах физиологическое средство избавления от продуктов метаболизма и инструмент клеточного самообновления, И.Е. Ковалев (1986) разработал теорию иммунологического клиренса и установил зависимость между экспрессией аутоантигенов и количеством аутоантител у здоровых индивидов. А.М. Зайчик и его школа экспериментально получили антитела к ряду ядерных антигенов различных эндокриноцитов и доказали их проникновение *in vivo* в живые клетки-мишени (1973–1985) и наличие у этих антител опосредованных транскрипцией цитостимулирующих эффектов в отношении гормонообразования, а также митогенного и антимитогенного действия на таргетные клетки, причем была доказана стимуляция антителами процессов репликации ДНК в эндокриноцитах (1966–1986) [32, 35–36]. В этих исследованиях довелось принимать участие и авторам данного очерка.

В то же время (1973–2001), мексиканским ученым Донато Аларконом-Сеговиа (1935–2004) и сотрудниками *in vitro* было доказано проникновение аутоантител к ядерным антигенам, полученных от больных системной красной волчанкой, внутрь живых клеток и их ядер. К концу столетия пала догма о том, что антитела действуют только между клетками и на их поверхности, и устоялись представления о роли в их интернализации рецепторного эндоцитоза и сигнальных пептидов в составе иммуноглобулинов, узнаваемых дискриминатором кариолеммы. В результате представления о регуляторных эффектах аутоантител усилиями вышеназванных школ были распространены за пределы идиотип-антиидиотипических взаимодействий лимфоидных клонов, на все соматические клетки и на внутриклеточные структуры. Еще в 1988 г. А.М. Зайчик и

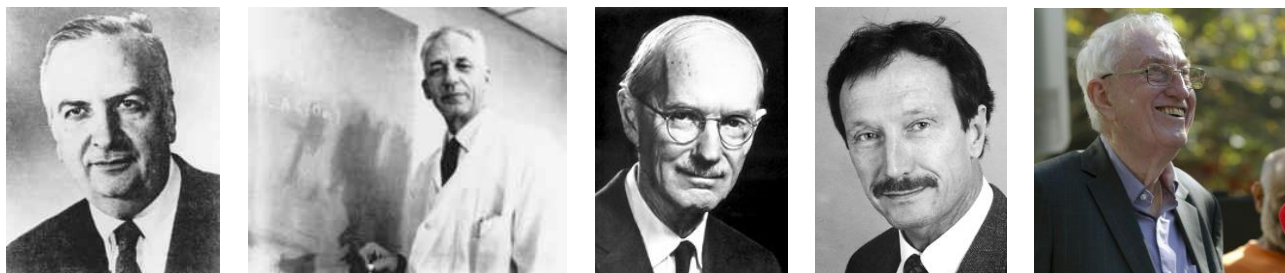
соавт. опубликовали гипотезу о роли антиидиотипов как агентов передачи информации об аутоантигенах – в тимусе и во взаимодействиях плода и матери. Важным вкладом в концепцию физиологического аутоиммунитета было формирование представлений об иммунологическом гомункулусе – иммункулусе как динамическом внутреннем образе организма, составляемом совокупностью антиидиотипических аутоантител, в 1991 г. введенное израильтянином Ируном Коэном (род. 1937), совместно с Д.В. Янгом, и независимо от него российским иммунофизиологом Александром Борисовичем Полетаевым (род. 1952), по аналогии с нейрогомункулусом Уилдера Пенфилда и Эдвина Болдри (1937).

#### *Урожайный конец XX века*

В 1971 г. шведские ученые Петер Перльман (1919–2005) и Эва Энгваль (род. 1940) разработали метод твердофазного иммуносорбентного анализа (ELISA), ставший важной предпосылкой многих медицинских открытий. В 1972 г. – и тоже в Швеции – онкопатолог Рольф Кисслинг (род. 1948) ввел понятие о естественных киллерах. Позже его группа разработает теорию распознавания естественными киллерами объектов атаки, основанную не на чужеродных антигенах, а на отсутствии или пониженной плотности собственных антигенов гистосовместимости, например, на опухолевых клетках (1986). Только через 20 лет немецкий иммунолог Ульрих фон Адриан с соавт. обнаружили, что у натуральных киллеров есть и иммунологическая память на гаптены и вирусные антигены (2006).

В том же 1972 г. американский генетик Элоиза Р. Гиблетт (1921–2009) впервые установила молекулярную причину первичного иммунодефицита у человека: дефект аденозиндезаминазы.

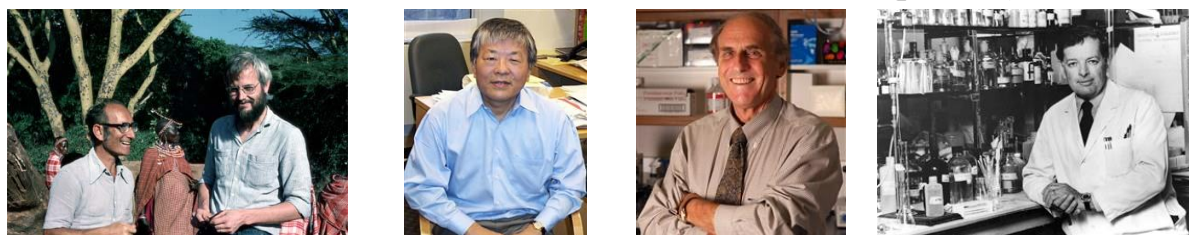
Главный комплекс гистосовместимости человека (ГКГС) и генетический контроль за его экспрессией были впервые описаны в 1958–1972 гг. в работах последователей П.А. Горера, нобелевских лауреатов–иммунологов: уроженца Венесуэлы американского ученого Баруха Бенасеррафа (1920–2011) и француза Жана-Батиста Габриэля Доссе (1916–2009), а также уроженца Англии американского генетика Джорджа Дейвиса Снелла (1903–1996). В 1974 году швейцарский врач Рольф Мартин Цинкернагель (род. 1944) и австралийский ветеринар Питер Чарльз Дохерти (род. 1940) открыли феномен МНС-рестрикции Т-лимфоцитов, удостоившись за это Нобелевской премии (рис. 30).



*Рис. 30. Слева направо: Б. Бенасерраф, Ж.Б.Г. Доссе, Дж.Д. Снелл, Р. Цинкернагель, П.Ч. Дохерти.*

В том же 1974 году английский ревматолог Дерек А. Брювертон показал, что некоторые варианты генов главного комплекса гистосовместимости сильно предрасполагают к аутоиммунным расстройствам (обнаружил редкий HLA-B27 у 100% пациентов с анкилозирующим спондилитом!).

В 1975 году немецкий биолог Георг Жан Франц Кёлер (1946–1995) и аргентинский иммунохимик Цезарь Мильштейн (1927 –2002), работая в Англии и Швейцарии, впервые применили в генетическом анализе моноклональные антитела, полученные по гибридомной технологии, что открыло новые горизонты иммунотерапии и иммунодиагностики и было увенчано Нобелевской премией. В расцвете лет, поглощенный творческим развитием изобретенной им технологии, Г.Ж.Ф. Кёлер, не дожив и до 40, скоропостижно умер от сердечной недостаточности в исходе затяжного миоперикардита, не придавая значения первым грозным симптомам и отказываясь от госпитализации... (рис. 31).



*Рис. 31. Слева направо: Ц. Мильштейн, Г.Ж.Ф. Кёлер (путешествующие по Кении в 1979 г.), С. Тонегавы, Р. Стейнман, Ц.А. Кон.*

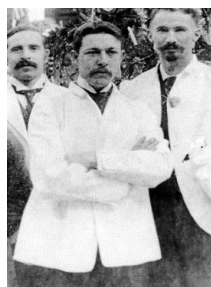
В 1976-78 гг. японский молекулярный биолог, работающий в США, Сусуму Тонегавы (род. 1939), совместно с соотечественником Нобумичи Ходзуми (род. 1943), впервые привел прямые доказательства соматической рекомбинации генов иммуноглобулинов как основы их разнообразия. Впоследствии он получил Нобелевскую премию «за открытие генетических основ разнообразия антител». Предсказывавшиеся иммунологами-эволюционистами соматические мутации лимфоцитов как основа их изменчивости и материал для отбора клонов на аффинность были впервые описаны позже, в 1984 г. американцами Дэ-

видом МакКином и соавторами.

Уроженец Канады, работавший в США, Ральф Мартин Стейнман (1943–2011) в 1973 г. совместно с американским иммунобиологом Цанвилем Эликсандром Коном (1926–1993) описал дендрциты, а в 1978 году доказал, что дендритные клетки кожи относятся к эффективным антиген-презентирующим. Нобелевский комитет, обычно, раздумывает долго: Э.А. Кону, крупнейшему исследователю макрофагов во 2-й половине XX века, показавшему их роль как универсальных долгоживущих регуляторов воспаления, помешала дожить до Нобелевской премии аневризма аорты, а Р. Стейнману эту премию в 2011 г., наконец, присудили... через несколько часов после того, как сердце его остановилось. В 1981 г. был установлен немецким иммунологом Клаусом Циглером и кубинцем, переехавшим в США, Эмилем Рафаэлем Унануэ (род. 1934) механизм презентации антигенов лимфоцитам макрофагальными клетками. Факт клонально рестриктированной презентации антигенов В-лимфоцитами стал известен позже, в 1984 г. усилиями Б. Бенаццерафа, уроженца Индии американского патолога Абула К. Аббаса и американца Кеннета Л. Рока.

В 1979 г. Юджин К. Бутчер (род. 1950) открыл первые молекулы адгезии лейкоцитов и, в частности, описал их роль в лимфоцитарной адресной миграции. В 1965-83 гг. увенчались прорывом многолетние исследования растворимых неиммуноглобулиновых факторов, с помощью которых клетки иммунной системы ауто-, юкста- и паракринно общаются между собой и с соматическими клетками. Выше уже шла речь об обнаружении  $\alpha$ -интерферона (1957). Первый лимфокин – иммунный или  $\gamma$ -интерферон, выделяемый лимфоцитами в ответ на стимуляцию лектином или антигеном, – добавился в 1965 г., благодаря опытам американца Эрла Ф. Уилока. С 1979 г. после II совещания по факторам сигнализации лейкоцитов в Эрматингене близ *Интерлакена* (Швейцария) по предложению канадского биохимика Верна Пэткау был введен термин «интерлейкины». Были в 1976-85 гг. наконец выделены и охарактеризованы два первых из них, в частности, важнейший медиатор воспаления и врожденного иммунитета интерлейкин-1 (ИЛ-1), эффекты которого детально были охарактеризованы итало-американским педиатром-иммунологом Чарльзом Динарелло (род. 1943), доказавшим его идентичность фактору активации лимфоцитов и предложившим первое молекулярное звено, связующее врожденный и адаптивный иммунитет. В 1984 г. этот биорегулятор группой Ч. Динарелло был клонирован. Охарактеризовали и выделили также медиатор иммуносинапсов и регулятор клональной экспансии лимфоцитов – интерлейкин-2 (ИЛ-2). Это произошло

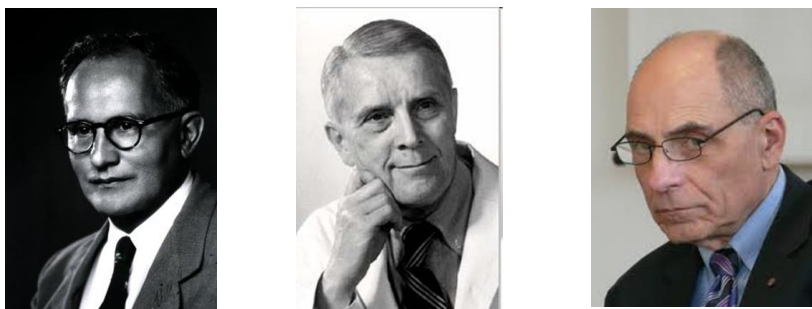
благодаря усилиям американцев Роберта Чарльза Галло (род. 1937), Фрэнсиса У. Рускетти и аспирантки Р.Ч. Галло первого года обучения Дорис Морган – в 1976 г. Японец Тадацугу Танегучи (род. 1948) идентифицировал гены интерферона и ИЛ-2 (1980). Затем было описано около 100 подобных аутокоидных факторов: интерлейкинов (монокинов и лимфокинов), интерферонов, хемокинов, факторов роста), получивших условное собирательное название «цитокины». Они и их антагонисты, в том числе – антитела к ним – стали применяться в иммунобиотерапии. Но все это были не сиюминутные открытия, а плоды древа исследований, корни которого уходят глубоко: в XIX и первую половину XX века. Ранним прототипом современной цитокинотерапии был «токсин Кули», лизат стрептококковых бактерий и *Serratia marcescens*, применявшийся местно американским хирургом Уильямом Брэдли Кули (1862–1936) с 1892 г. по 1963 г. для лечения опухолевых заболеваний, несмотря на противодействие части академического медицинского сообщества (рис. 32). Впоследствии именно под действием липополисахарида, компонента токсина У.Б. Кули, был впервые идентифицирован в качестве его действующего начала мощный цитокин – фактор некроза опухолей- $\alpha$  (американский патолог Гэйл «Морри» А. Грейнджер, 1968), а сегодня, благодаря К. Цуню и Дж.А. Нортону (2006) мы знаем, что этот токсин индуцировал и интерлейкин-12.



*Рис. 32. У.Б. Кули (в центре)*

Первооткрывателем ИЛ-1 следует считать российско-американского патофизиолога Вали Менкина (1900–1960), основоположника медиаторной теории воспаления, впервые хроматографически разделившего факторы воспалительного экссудата и показавшего, что различные медиаторы белковой природы вызывают разные проявления воспаления и лихорадки. В частности, его «пирексин» (1942–44) и был ИЛ-1. Пол Б. Бизон (1909–2006), совместно с В. Менкиным, показал, что этот термолабильный фактор выделяют лейкоциты, преимущественно, мононуклеары (1948) (рис. 33).





*Рис. 33. Слева направо: В. Менкин, П.Б. Бизон, Ч. Динарелло*

В 80-е годы прошлого века стало понятно, что ряд цитокинов стимулируют экспрессию антигенов ГКГС на иммунных и соматических клетках. Итальянский патолог Джанфранко Ботаццо (род. 1943) указал, что поскольку антигены ГКГС II класса экспрессированы в норме не на всех, а только на профессиональных антигенпредставляющих клетках, то их аберрантная экспрессия может способствовать аутопрезентации соматических клеток и аутоиммунным процессам (1983). Это в дальнейшем подтвердилось для ряда аутоиммунных эндокринопатий и при изучении побочных аутоиммунных осложнений цитокинотерапии.

В конце 1979 г. ВОЗ было объявлено о ликвидации в мире инфекции, с борьбы против которой (см. выше) началась протоимунология – натуральной оспы. История сохранила имя последнего переболевшего ею в 70-х годах прошлого века— повара из Сомали, Али Маув Маалина (1954–2013). Последний на Земле пациент, перенесший натуральную оспу (в 1977 г.) по выздоровлении работал волонтером прививочной кампании ВОЗ на родине, но заразился малярией, от которой и скончался (рис. 34).

Это символично: нужда в иммунологии с развитием человечества не упадет никогда. Первая вспышка лихорадки Эбола к моменту ликвидации оспы уже состоялась в Заире (1977). Набирала силу пандемия СПИДа – и в 1981-82 гг. проблему, наконец, заметили и ввели новую нозологическую единицу (как казалось тогда, редкую и поражающую избирательно лишь некоторые группы населения).



*Рис. 34. А.М. Маалин в 1977 г.*

Для идентификации вируса и понимания патогенеза болезни решающими стали как раз методы, связанные с открытием эффектов ИЛ-2 на Т-лимфоциты лабораторией Р.Ч. Галло (см. выше), поскольку Т-лимфоциты – основные мишени вируса ВИЧ. Этот иммунолог с соавторами (1984) и француз (ныне работающий в Китае) Люк Монтанье (род. 1932) с сотрудниками (1983) выделили вирус, и оба позже удостоились за изучение этиологии и патогенеза ВИЧ-инфекции Нобелевской премии (рис. 35).



*Рис. 35. Слева направо: Л. Монтанье, Р.Ч. Галло,*

Природа всегда создает новые болезни, несмотря на борьбу медиков со старыми, которые в этой борьбе модифицируются и становятся зачастую не менее, а более опасными. Порой создаются в этой борьбе и недуги ятрогенные – такие как ASIA-синдром (см. ниже).

В 1983 супругами американцем Джоном У. Капплером (род. 1943) и англичанкой Филиппой Мэррак (род. 1945) в соавторстве с американцем Джеймсом П. Эллисоном (род. 1948) был открыт Т-клеточный антигенный рецептор: молекула, определяющая клональное разнообразие Т-лимфоцитов. В 1984-87 гг. вышел ряд работ американцев Марка Морриса Дейвиса (род. 1952), Лероя Гуда, Стивена Хедрика и Герри Сиу, в которых были идентифицированы его

гены. Позже, в конце века выяснится, что для  $\alpha$ -цепи Т-клеточного рецептора не соблюдается аллельное исключение (Д. Мэйсон, 1994), что нарушает догмы клонально-селекционной теории и создает возможность появления рецепторов разной специфичности на одной лимфоидной клетке. В 1987 году Пэмом Бьёркманом, Джеком Стромингером и Доном Вайли была выяснена структура кристаллической решетки МНС-пептида. В том же году группа австралийских иммунологов, возглавляемая Энтони Бэстеном (род. 1939), открыла анергию Т-клеток, В-клеточная анергия открыта годом позже. В 1987 г. также окончательно был описан супругами Капплер-Мэррак совместно с американцем Нилом Рёмом механизм тимической негативной селекции лимфоцитов.

В 1989 году американские иммунологи Эдвард Дж. Леонард, Тейдзо Йошимура и швейцарец Марко Баггиолини обнаружили первый хемокин, сейчас именуемый интерлейкин-8. В 1989 г. Дэвид П. Стракан, изучая в Британии связь между поллинозами и размером домохозяйств впервые выступил с «гигиенической гипотезой», настаивая, что «чистая» жизнь способствует некоторым формам аллергии. В дальнейшем эта гипотеза была применена к изучению связи гельминтозов и аутоиммунных болезней и дала толчок поиску в гельминтах экскреторно-секреторных продуктов, сдерживающих аутоиммунитет. В том же году в США Дэвид Дж. Шац и соавторы открыли гены RAG, управляющие рекомбинацией при гипермутациях в лимфоцитах. В 1990 упомянутый Тимоти Р. Мосманн и соавт. открыли противовоспалительный и иммуносупрессорный цитокин – интерлейкин-10. В 1991 г. Кевин Урдаль и Марк Дженкинс обнаружили существование первого ко-стимулирующего пути (CD28/B7) активации Т-лимфоцитов. В 1992 г. мексиканец Алехандро Антонио Аруффо (1959–2012), немец Рандольф Й. Ноэль и соавторы сумели клонировать лиганд CD40 и объяснили его ключевую роль в Т-зависимой активации В-лимфоцитов. Все это подготовило появление рассмотренных выше представлений об иммуносинапсах.

Стоит напомнить, что И.И. Мечников предсказывал для иммунной системы формирование и поддержание целостности многоклеточного организма как основную задачу, решаемую средствами физиологических воспаления и иммунитета (см. выше). Ровно через 100 лет после этого (1982) немецкая исследовательница Христиана Нюссляйн-Фольхард (род. 1942) обнаружила, что у дрозофилы гомеостатические гены и их продукты самособираются и распознаются Toll-рецепторами, держа под контролем эмбриогенез (рис. 36).



*Рис. 36. Слева направо: Ч.Э. Дженеуэй, Р.М. Меджитов, Ж.А. Оффман, Х. Нюссляйн-Фольхард, Б.А. Бётлер.*

В 1996-98 гг. российско-американский иммунобиолог узбекского происхождения Руслан Максutowич Меджитов (род. 1966) и представитель третьего поколения иммунологов американец Чарльз Элдерсон Джейнуэй (1943–2003) открыли Toll-подобные рецепторы (TLR) и объяснили их роль в иммунных взаимодействиях врожденных и адаптивных механизмов иммунитета. Люксембуржец Жюль Альфонс Оффман (род. 1941) показал, что эти рецепторы и их лиганды вовлечены у насекомых и в эмбриогенетические процессы, и в иммунитет. Выявилась полная гомология этих рецепторов и их лигандов, участвующих и в морфогенезе, и в иммунитете, что в 1998–2004 гг. показал первооткрыватель структуры фактора некроза опухолей- $\alpha$  (1985) американский биохимик Брюс Алан Бёттлер (род. 1957).

Всё это подтвердило предвидения И.И. Мечникова и играет огромную роль не только в иммунологии, но также в развитии патофизиологии воспаления, ответа острой фазы, лихорадки и понимания патогенеза токсикосептических шокогенных нарушений. Ряд участников этих исследований стали Нобелевскими лауреатами. Полагаем, что у Р.М. Меджитова эта форма научного признания еще впереди (рис. 36).

Продолжая нео-мечниковскую революцию, возвращающую механизмы врожденного иммунитета и фагоцитов на приоритетное место в контроле за иммунитетом адаптивным и за воспалением, американский иммунолог Чарльз Дадли Миллз описал в 1999–2000 гг. различия между полярными M1- и M2-макрофагами, показав, что первые – орудия уничтожения, а вторые – репарации, и соотнес их с противоположными регуляторными влияниями на аутоиммунитет. Фагоцит, оттесненный было в XX веке на задний план бурным развитием учения о лимфоцитах и их продуктах, оказался неисчерпаем, как в свое время – электрон, что мы помним по знаменитой фразе из «Материализма и эмпириокритицизма» В.И. Ленина (1908).

Эволюционировали к концу столетия и модели, описывающие различия в реакции иммунной системы на «свое» и «чужое». Стало ясно, что аутораспознавание – не просто присуще иммунной системе, а составляет основу ее функционирования [36]. В 1975 г. классическая двухсигнальная модель П.А. Бретчера и М. Кона (см. выше) преобразовалась усилиями австралийца Кевина Джона Лафферти (1933–2001) и австрало-канадца Элестера Джеймса Каннингема (род. 1940) в модель, где первый сигнал связан с распознаением антигена Т-хелпером, а второй исходит от антиген-представляющей клетки. Затем (1989) вышеназванный Ч.Э.Джейнуэй внес коррективу: второй сигнал исходит, вероятно, от антиген-представляющей клетки, мобилизованной в ответ на лиганды рецепторов, распознающих патогенные паттерны (Толл-подобных – см. выше). Наконец, в интерпретации его ученицы, Полли Селин Эвелин Матцингер (род. 1947) произошел решающий отход от догмы чужеродности распознаваемого сигнала – по её «гипотезе опасности» (1994) достаточно повреждения ткани, чтобы изменить и усилить ответ и преодолеть толерантность (рис. 37).



*Рис. 37. Слева: П.С.Э. Матцингер со своей собакой Энни, официальным соавтором одной из ее публикаций. Справа - З. Дембич.*

Вариантом последней концепции служат представления хорватско-норвежского иммунолога Златко Дембича о нарушении интегральности многоклеточной ткани, как втором сигнале – «гипотеза дезинтеграции», которая, на наш взгляд, возвращает иммунологов к мечниковской концепции иммунитета как средства поддержания многоклеточности.

### *Иммунология в XXI веке*

Большое видится на расстоянии, поэтому с нашей стороны было бы слишком самонадеянно пытаться описать самые недавние события в иммунологии до того, как станут яснее их последствия и открываемые ими перспективы. Наш очерк не охватит недавно минувшее. Но уже ясно, что открытия конца прошло-



го века задали несколько «векторов» в текущем развитии науки об иммунной системе. Благодаря исследованиям, начатым в 1987 г. в Японии группой молекулярных биологов во главе с Йошидзуми Ишино и работам их голландских (Д. ван Сулинген и соавт., 1993) и испанских (Франсиско Хуан Мартинес Мохика (род. 1963) и соавт.) коллег, был открыт противовирусный приобретенный иммунитет у бактерий, основанный на кластерных повторах ДНК, копирующих вирусную, направляющих РНК и Cas-белках – ферментах, удаляющих чужую ДНК. Модификация этого природного механизма уже привела к созданию в 2013-16 гг. технологий направленного прецизионного редактирования генома эукариот (CRISPR-Cas), причем его простые методы сулят прорывной рост прикладных применений, в том числе – что касается генетической регуляции иммунного ответа и исправления ее дефектов. Но каковы будут издержки массово доступной технологии инженерного создания новых геномов в живых клетках? Мы не узнаем этого, пока все не случится – как всегда в истории. Интересная деталь заключается в том, что у всех трех провозвестников CRISPR первые публикации были отвергнуты престижными медицинскими журналами, как научно несостоятельные.

Другое прорывное направление связано с прогрессом в понимании общей этиологии и многих звеньев патогенеза самых различных аутоиммунных заболеваний, которых к текущему моменту открыто уже около 90. Аутоиммунология, подобно онкологии в XX веке, сформируется в веке XXI, как самостоятельная отрасль фундаментальной и прикладной медицинской науки. Здесь прорывные исследования, включая установление микробной этиологии и основных аутоиммунных звеньев патогенеза антифосфолипидного синдрома (2004–2005), а также описание новой нозологической единицы – аутоиммунно-воспалительного синдрома, вызванного адьювантами (ASIA) или синдрома Шёнфельда (2011) и установление роли гиперферритинемии при аутоиммунной патологии (2007) – выполнены израильским ученым (с 2017 г. работающим в Санкт-Петербургском государственном университете) Иегудой Юлиусом Шёнфельдом (род. 1948) и его школой (рис. 38 ниже). И. Шенфельдом и соавт. введено представление о мультифакториальной мозаике аутоиммунитета, с участием ряда генетических и средовых, в том числе – ятрогенных факторов (1989–2017). В 2005 г. шотландцем, работающим в Австралии, Ианом Гектором Фрэзером (род. 1953) разработана антипапилломавирусная вакцина, широкое применение которой началось, что уже вызвало ряд наблюдений о её неоднозначных эффектах по отношению к механизмам аутоиммунитета. Появились и

наблюдения о связи противогриппозной вакцины и случаев нарколепсии, в свете аутоиммунного патогенеза последней. Несомненно, в ближайшие годы острота научной полемики здесь будет нарастать и вероятны новые открытия (как и разочарования). Пример тому – возрождение начатой Г.Х. Фьюденбергом линии исследований о связи вакцинации MMR и аутоиммунных заболеваний. Британский гастроэнтеролог Эндрю Джереми Уэйкфилд (род. 1957) с соавт. в 1998–2010 г. опубликовал исследования с выводами о связи между этой вакцинацией и повышением риска воспалительных заболеваний кишечника и аутизма. Статья 2010 г. в «Lancet», вызвавшая огромный общественный резонанс, была, однако, отозвана под давлением оппонентов, доказывавших, что при выборке и обработке данных была допущена научная недбросовестность. Впрочем, автор остался на своей точке зрения, хотя это и стоило ему лицензии специалиста. Кто окажется в героях, а кто – в мошенниках через 30 лет – неизвестно... .

На рубеже столетий (2000) бельгийские иммунологи Лаура Дюмутье и соавт. открыли новый цитокин из семейства ИЛ-10, что казалось рядовой работой – ведь пептидных аутокоидов обнаружены сотни. Но затем (2012–2014) выяснилось, благодаря исследованиям индийско-канадской группы ученых Инэянта Никупура и соавт., что данный биорегулятор – это и есть связующее звено между иммунной системой и регенерацией, которое искали более столетия. Еще в начале прошлого века русский гистолог Александр Александрович Максимов (1874–1928) предположил что лимфоцит служит трофоцитом, подпитывающим регенерацию тканей путем «фагоцитоза наоборот». Самый молодой Нобелевский лауреат своей эпохи, французский хирург, евгеник и патофизиолог, работавший в США, Алексис Каррель (1873–1944) открыл тремоны – медиаторы лейкоцитов, стимулирующие в культурах пролиферацию клеток (1921) и связал с ними репаративные процессы при воспалении. На плечах этих гигантов стояли советские исследователи, в середине XX века (1955–1985 гг.) получившие первые экспериментальные данные о лимфоцитарной регуляции пролиферации соматических клеток. Так, гистолог Григорий Константинович Хрущёв (1897–1962) в культурах клеток первым доказал, что наиболее мощные среди всех лейкоцитов митогенные (и антимитогенные) стимулы исходят от лимфоцитов, причем ростовой сигнал генерируют живые моноклеары – то есть, дело не в их «поедании» регенерирующей тканью. Школой отечественного патолога Льва Давыдовича Лиознера (1909–1979), в частности – Донатом Семеновичем Саркисовым (1924–1991) и Анной Георгиевной Бабаевой (род.

1929), была продемонстрирована возможность передавать органоспецифический митогенный стимул adoptивным переносом живых лимфоцитов от доноров с резецированными и регенерирующими органами сингенным реципиентам. Школой А.М. Зайчика (см. выше) были получены митогенные и антимитогенные антитела к различным эндокриноцитам. Однако все эти приоритетные для своего времени работы не получили продолжения и поддержки в тот самый период, когда в мире происходил переход к новым методам биомедицинских исследований – в конце XX века, когда финансирование всей отечественной науки упало до небывало низкого уровня. И решающие открытия на этом, начатом отечественными учеными пути были совершены уже вне пределов нашего Отечества. ИЛ-22 продуцируется Т-клетками, особенно – Th17, НК-клетками, а также врожденными лимфоидными ни-Т-ни-В клетками слизистых оболочек и клетками-лимфоидными индукторами LTiC, от которых зависит эмбриогенез лимфоидных органов. Он вырабатывается в ответ на стимуляцию орфанных рецепторов семейства ретиноевой кислоты и арил-гидрокарбонового рецептора. ИЛ-22 действует на эпителиоциты (ЖКТ, печени, бронхолегочного аппарата, эпидермиса, многослойного плоского эпителия полости рта и половых органов). Он заставляет эпителиоциты пролиферировать и вырабатывать естественные пептидные антибиотики. Это медиатор, сопрягающий противомикробную защиту, аутоиммунитет и регенерацию, его дефицит обнаружен при язвах и эрозиях, избыток – при псориазе, а модуляция его эффектов принесет, по всей вероятности, революцию в регенеративной медицине.

В 2002 г. заметным событием в иммунологии стало описание продуцентов противовоспалительного ИЛ-10 – В-супрессоров группой японского иммунолога Ацуси Мидзогути. Крупное открытие в области патофизиологии воспаления и иммунологии – раскрытие функции, видов и состава инфламмасом, белковых комплексов, способных отвечать на раздражение Толл-подобных (см. выше) и внутриклеточных NOD-рецепторов патогенов и запускать протеолитическое образование цитокинов воспалительного каскада. Эти квазиорганеллы – мостик между альтерацией и остальными компонентами воспаления. В том же 2002 г. решающий шаг к данному открытию был сделан швейцарскими исследователями под руководством Йорга Чоппа (1951–2011), вскоре, увы, трагически погибшего на горнолыжном склоне.

Параллельно этим успехам иммунологии, появлялись новые вызовы, создаваемые ранее неописанными болезнями. В 2002-2003 гг. в Китае разразилась эпидемия тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, SARS), с которой

относительно быстро удалось справиться, хотя она и вышла за пределы этой страны. Зато вирусная чума крупного рогатого скота в 2011 г. стала второй после оспы инфекционной болезнью, радикально уничтоженной человеком, благодаря вакцинации. Но тут же, по странному совпадению, впервые была описана на Ближнем Востоке вспышка нового антропозооза – ближневосточного респираторного синдрома (БВРС, MERS), поражающего верблюдов и людей. В 2014 г. разразилась в Африке эпидемия лихорадки Эбола. Очевидно, меньше работы в инфекционной иммунологии в новом веке не становится.

В 2004 г. были немецкими патологами (Фолькером Бринкманом и соавт.) впервые описаны внеклеточные нейтрофильные ловушки, своего рода «мины» расставляемые этими фагоцитами на пути врага. Годом позже Клэр Л. Лэнгрич и соавторами идентифицирована субпопуляция лимфоцитов Th<sub>17</sub> – как зависимая от ИЛ-23 и существенная при развязывании аутоиммунных процессов (2005). В 2010 г. были описаны нуоциты – врожденные эффекторные Т-хелперные клетки 2-го типа, опосредующие противопаразитарный иммунитет и, возможно, существенные для подавления аутоиммунитета (британский иммунолог Дэниэл Р. Нейль и соавт.).

В 2010-2017 гг. были впервые введены в практику новейшие средства лечения онкологической и аутоиммунной патологии, основанные на достижениях иммунологии и патофизиологии в прошедший период: это средства, воздействующие на систему так называемого антигена цитотоксических лимфоцитов-4 (CTLA-4). Данный ген и его продукт описаны еще в 1987 г. французским иммунологом Пьером Голстайном и соавт. Затем, в 1995 г. благодаря работам под руководством китайского ученого, живущего в Канаде, Так Вах Мака (род. 1946) и сравнительного патолога Эрлин Х. Шарпе из США, выяснилось, что CTLA-4, конституционально экспрессируемый Т-регуляторами, способен работать иммунологическим «реле», контакт которого с антигенами антигенпредставляющих клеток CD80 или CD86 выключает их функцию и избирательно тормозит соответствующие иммунные ответы. Более того, можно индуцировать экспрессию CTLA-4 или заблокировать ее. Сейчас уже внедрены (2010–2016) первые три класса моноклональных антител-блокаторов этого реле для лечения онкологических заболеваний. Но выяснилось, что их побочное действие связано с аутоиммунными осложнениями. Большое значение имело открытие финскими учеными Йоханной Аалтонен и соавторами у больных аутоиммунным полиэндокринным синдромом I типа нового гена, мутация которого обуславливает эту болезнь (1997). Ген AIRE, как оказалось, экспрессируется в

тимусе, а его продукт – бедок – аутоиммунный регулятор, вызывает ограниченную экспрессию в тимусе тканево-рестриктированных антигенов других органов и тканей, что и используется в механизмах тимической селекции и обучения Т-лимфоцитов для достижения центральной толерантности (2002). Этот же механизм оказался вовлечен и в формирование Т-регуляторов, что было выяснено в нынешнем столетии благодаря работам американского иммунолога Марка С. Андерсона и соавторов. Развернулись и исследования связи иммунопатологических заболеваний с микробиомом. Сам термин «микробиом» предложил Дж. Ледерберг (см. выше) в 2001 г. В настоящее время накоплено большое количество данных как о провоцирующей роли особенностей микробиома человека при аутоиммунопатиях, так и о защитном потенциале некоторых организмов, входящих в его микробиом, по отношению к аутоиммунно-воспалительным заболеваниям. Новое развитие получила гигиеническая теория (см. выше), идут поиски продуктов гельминтов, способных стать средствами терапии аутоиммунных нарушений. И.Ю. Шенфельд и Н.Р. Роуз обобщили это в своем труде «Инфекция и аутоиммунитет» (2004) следующим образом: «Все инфекционно обусловлено, пока не доказано обратное».

Развитие онкоиммунологии приобретает в наши дни стремительный характер (рис. 38). Разработана на основе открытий американских иммунологов Карла Х. Джуна (род. 1953) и соавт. технология создания и культивирования Т-клеток человека с химерными генно-инженерно внедренными Т-клеточными рецепторами (CAR-T – клеток).



Рис. 38. Слева направо: И.Ю. Шенфельд, Й. Чопп, К.Х. Джун

Подобные аутологичные клетки можно вводить обратно донору с целью оказать терапевтический эффект (что внедрено в практику лечения В-клеточного лимфобластного лейкоза с 2017 г. как тизагенлеклейцел-терапия) или использовать у реципиента их заместительное действие (что применимо при ВИЧ-инфекции).

В 2013 г. стал ясен, благодаря работам китайских ученых Лиун Суна и



соавт. (работающих в США) механизм врожденного противовирусного иммунитета, так как была открыта ГМФ-АМФ-синтаза, активируемая при попадании в цитоплазму вирусной или иной ДНК и запускающая интерферонообразование. В 2015 г. в головном мозге открыты лимфатические сосуды (Антуан Луво и соавт. в США), что «льёт воду на мельницу» нейроиммунологии, давно скептически воспринимавшей догму о иммунологической «привилегированности» ЦНС.

### *Заключение*

Принято считать, что история чему-то должна учить. На наш взгляд, выводов можно сделать несколько. Человеческое любопытство и творческая энергия неиссякаемы и всегда будут приводить и к хорошему, и к плохому – одновременно. Достижения иммунологии столь много дали и сулят дать, что человечество всегда было оперативно с внедрением ее успехов в практику – будь то вакцинация, иммунотерапия, иммунодиагностика. И результаты налицо. Но были и есть проблемы, связанные с тем, что многие методы получали широкое практическое распространение до полного выяснения всех их отдаленных эффектов. И это, видимо, неизбежно – хотя человечество с годами стало более осторожным с лекарствами и методами лечения. Однако, тут кроется вторая опасность – затормозить прогресс экспериментальной медицины препонами различного, в том числе – этико-культурного, юридического и коммерчески-барьерного характера. Недаром современный австрало-американский микробиолог и биоинформатик Тревор Г. Маршалл, первооткрыватель микробно-обусловленных нарушений обмена витамина Д как основы аутоиммунно-воспалительной патологии, в своей статье 2014 г. поставил вопрос так: «Когда медицина, основанная на доказательствах, вновь станет медициной, основанной на науке?». По развитию иммунологии в нынешнем веке можно сделать оптимистический вывод: наука по-прежнему быстро «двигает» вперед практику. Впрочем, напрашивается и второй вывод. Когда-то хорватско-австрийский (эмигрировавший в Мексику) философ, гистолог, священник и социолог медицины Иван Иллич (1926–2002) сетовал, что врачи концентрируются там, где хорошо с водой и где много состоятельных пациентов. В последние 80 лет мы видим сходную тенденцию среди ученых. Они концентрируются там, где есть средства и условия для исследований. Посмотрите, как много среди первооткрывателей в иммунологии второй половины XX – XXI веков мигрантов, чья судьба привела работать отнюдь не в те страны, которые были их исторической или географической родиной. А.П. Чехов правильно заметил: «Нет

национальной науки, как нет национальной таблицы умножения, что национально – то уже не наука». Иммунология – наука всего человечества. А также, выражаясь словами великого патофизиолога Шарля-Эдуарда Броун-Секара (1817–1894), «лягушачества, кроликачества», мышества и крысества, кошества и собачества. Не забудем, на ком проведены эксперименты, давшие людям такие плоды!

Нам, российским ученым, хочется, чтобы одним из таких глобальных центров притяжения ученых-медиков стала Россия. Что для этого требуется? Бюджет системы Национальных институтов здоровья США давно превысил 30 млрд долларов в год. Что на это скажешь? Приведем слова Никиты Сергеевича Хрущева (1894–1971): «Догнать и перегнать!».

### Литература/References

1. Чурилов Л.П., Васильев А.Г. Патофизиология иммунной системы. СПб: Фолиант, 2014, 664 с.
2. AAI Timeline in Immunology. URL: <http://www.aai.org/timeline/>
3. Greenberg S. A concise history of Immunology. Seminal Paper. URL: <http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/pathophys/immunology/readings/ConciseHistoryImmunology.pdf>
4. Silverstein A. M. History of Immunology. John Wiley & Sons, Ltd, 2009.
5. Bibel D. J. Milestones in immunology. Madison, Wisconsin: Science Tech Publishers, 1988.
6. Moticka E.J. A Historical perspective on Evidence-Based Immunology. Elsevier: Amsterdam e.a., 2016: 394 P.
7. Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. Под. ред. Шенфельда И., Мерони П.Л., Чурилова Л.П. СПб.: ЭЛБИ-Медкнига, 2017, 416 с.
8. Ульянкина Т.И. Зарождение иммунологии. М.: Наука, 1994: 318 с.
9. Needham J. Science and Civilization in China: Volume 6, Biology and Biological Technology, Part 6, Medicine. Cambridge: Cambridge University Press. 2000: 134.
10. Cruse J.M., Lewis R.E. Atlas of Immunology. 2nd ed. CRC Publ. – Taylor&Francis Publ. N.Y. a.e., 2004.
11. Корсаков А.Н. Александр Данилович Марков (Оспенный). Исторический вестник, 1885; 3: 209.
12. Скороходов Л. Я. Краткий очерк истории русской медицины / Л. Я. Ско-

роходов; науч. ред. и коммент. М. В. Супотницкого. — М.: Вузовская книга, 2010: 26–30.

13. Heberden W. Commentaries on the History and Cures of Diseases. Wells and Lilly Publishers: Boston, 1818.

14. Plett P.C. Peter Plett und die übrigen Entdecker der Kuhpockenimpfung vor Edward Jenner. In: Sudhoffs Archive, Zeitschrift für Wissenschaftsgeschichte, Franz Steiner Verlag: Stuttgart, 2006; 90(2): 219–32.

15. Hopkins D.R. The Greatest Killer: Smallpox in History. University of Chicago Press: Chicago, 2002: 80.

16. Bartolache J. I. Instrucción que puede servir para que se cure a los enfermos de las viruelas epidemicas que ahora se padecen en México (in Spanish) (1st ed.). Impresa à instancia y expensas de dicha N. Ciudad. 1779.

17. Jenner E. On Vaccination Against Smallpox: An Inquiry into the Causes and Effects of the Variole Vaccine, or Cow Pox. London: Sampson Low, 1798.

18. Burnal J.D. Science in History. London: Watts, 1954: 735 p.

19. Чурилов Л.П. История и распространенность аллергии: роль экологических и ятрогенных факторов. Здоровье - основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения. 2014; 9(2): 803–808.

20. Поземковска М., Чурилов Л.П. Илья Ильич Мечников и всемирное значение его наследия. Клин. патофизиол. 2016; 3: 3–28.

21. Мечников И. И. О целебных силах организма. Протоколы VII съезда естествоиспытателей и врачей. Приложение 1. Одесса; 1883: 21–22.

22. Metchnikoff E. La lutte pour l'existence entre les diverses parties de l'organisme. Rev. Sci. 1892; 11: 324.

23. Мечников И. И. Клеточные яды (цитотоксины). Русск. арх. патол., клин. мед. и бакт. 1901; 11 (2): 101.

24. Churilov L.P., Stroeve Yu.I. The Life as a Struggle for Immortality: History of Ideas in Russian Gerontology with Immunoneuroendocrine Bias/ Health, Wellbeing, Competence and Aging (Eds: Ping-Chung Leung, Woo J., Kofler W.). Annales Tradit. Chin. Med. Vol. 6. – Ch. 6. New Jersey a.e. : World Sci Publ Co., 2013. – Pp. 81 – 136.

25. Tauber A. Metchnikoff's Radicalism. Clin. Pathophysiol. 2016; 3: 29–37.

26. Metchnikoff E., Rue E. L'oeuvre de Paul Ehrlich. Berlin Klin. Wochensh. 1914; 1 (1): 523–531.

27. Ковалев А.В., Коровин А.Е., Чурилов Л.П. и соавт. Военный врач Николай Николаевич Финогенов – провозвестник онкоиммунологии. Клин. патофи-

зиол. 2017; 4: 120–127.

28. Архив Нобелевского комитета. Интернет-ресурс, URL: <http://www.nobelprize.org> (дата доступа: 24.10.2017).

29. Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Ахманов М.С. Очерки истории медицины. СПб.: СпецЛит, 2015: 314–23.

30. Утехин В.И., Чурилов Л.П. Человек и феномен: к 150-летию со дня рождения Никола-Мориса Артюса. Вестн. С.–Петерб. ун-та. Сер. 11. Медицина. 2012; 3: 171–86.

31. Чурилов Л.П., Балахонов А.В., Скрипник В., Коша А., Хришку М. Дерматовенеролог Тамаш фон Маршалко и открытие плазматической клетки. Клин. патофизиол. 2015; 3: 56-65.

32. Зайчик А.М., Полетаев А.Б., Чурилов Л.П. Распознавание «своего» и взаимодействие со «своим» как основная форма активности адаптивной иммунной системы. Сообщение 1. Вестн. С.–Петерб. ун-та. Сер. 11. Медицина. 2013; 1: 7–16.

33. Чурилов Л.П., Строев Ю.И. Рыцари щита: история идей в тироидологии. Сообщение V. XX век. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2016; 7(2): 60–74.

34. Крыжановский Г. Н., Фонталин Л. Н., Певницкий Л. А. К вопросу об образовании антиантител. Вестн. АМН СССР. 1960; 10: 18-29.

35. Ашмарин И.П. История и практические перспективы нового понимания роли аутоиммунитета. В кн.: Естественный аутоиммунитет в норме и патологии. Тез. докл. 1-й московской международной конф-и 15-17 сентября 2005 г. (п/ред. А.Б. Полетаева) М.: Иммунокулус, 2005. - с. 44 - 45.

36. Чурилов Л.П. Аутоиммунная регуляция клеточных функций, антигеном человека и аутоиммуномика: смена парадигмы. Медицина XXI век. 2008; 4 (13): 10–20.

Уведомление: работа поддержана грантом Правительства РФ, договор 14.W03.31.0009 от 13.02.2017 о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых (регистрационный шифр проекта НИР: 15.34.3.2017).