

Содержание

Предисловие. Очень страшное кино	9
Часть 1. «ГЕРОИ» И «ЗЛОДЕИ»	
Глава 1. ИММУННАЯ СИСТЕМА – ВЕЗДЕ И НИГДЕ	15
Глава 2. ТРИ КИТА – ВЕЧНЫЕ ВОПРОСЫ ИММУНОЛОГИИ	21
Глава 3. ИММУНИТЕТ – ДВУЛИКИЙ ЯНУС	25
Глава 4. СКАНДАЛЬНЫЙ НОБЕЛЬ	32
Глава 5. РЕЦЕПТОРЫ, ПОДОБНЫЕ TOLL	37
Глава 6. РЕЦЕПТОРЫ К ЧУЖОМУ... И СВОЕМУ...	43
Глава 7. СМЕРТЕЛЬНОЕ ОРУЖИЕ	48
Глава 8*. ПОЛ И ИММУНИТЕТ	53
Глава 9. АДЪЮТАНТЫ ЕГО ПРЕВОСХОДИТЕЛЬСТВА – ИММУНИТЕТА	58
Глава 10. ЦИТОКИНЫ – МОЛЕКУЛЫ НА ВСЕ СЛУЧАИ ЖИЗНИ	64
Глава 11. ТИПИЧНЫЕ ФАГОЦИТЫ	70
Глава 12. ОТКРЫТИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА – ТОКСИНЫ И АНТИТОКСИНЫ	76
Глава 13. А ЧТО ЖЕ ЭРЛИХ? ТЕОРИЯ БОКОВЫХ ЦЕПЕЙ	81
Глава 14. ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ В НАШИ ДНИ. В-КЛЕТКИ	87
Глава 15. АНТИГЕНЫ. АНТИТЕЛА – ИММУНОГЛОБУЛИНЫ	93
Глава 16*. ЕЩЕ КОЕ-ЧТО ОБ АНТИТЕЛАХ	101

Глава 17. МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА – «ВОЛШЕБНАЯ ПАЛОЧКА»	
СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ	107
Глава 18. ЛЕКАРСТВА НА ОСНОВЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ.	
«ГЕРЦЕПТИН». ГУМАНИЗАЦИЯ АНТИТЕЛ	112
Глава 19. РЕЦЕПТОРЫ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА.	
ЛОТЕРЕЯ – ПЕРВЫЙ РАУНД	118
Глава 20. НАШ ИММУННЫЙ ПАСПОРТ	124
Глава 21. ВТОРОЙ РАУНД – ОТСЕЧЬ ЛИШНЕЕ	131
Глава 22. ПРИРОЖДЕННЫЕ УБИЙЦЫ	136
Глава 23. КЛЕТКИ-ПОМОЩНИКИ	142
Глава 24. АКТИВАЦИЯ Т-КЛЕТОК, ПРЕЗЕНТАЦИЯ АНТИГЕНА,	
ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ	148
Глава 25. ПЛОХИЕ ПАРНИ	153
Часть 2. СЦЕНАРИИ И СЮЖЕТЫ	
Глава 26. КАНОНИЧЕСКИЙ СЮЖЕТ – ИСТОРИЯ С ХЕППИ-ЭНДОМ	161
Глава 27. ИММУННАЯ ПАМЯТЬ И ВАКЦИНАЦИЯ	169
Глава 28. В ФОРМАТЕ СЕРИАЛА – ИСТОРИЯ С ВАРИАЦИЯМИ	175
Глава 29*. НО ПОЧЕМУ РУКОКРЫЛЫЕ?!	189
Глава 30. ПАРАДОКСЫ СКЕПТИЦИЗМА	193
Глава 31. ХОРОШИЕ КОПЫ ПРОТИВ ГОДЗИЛЛЫ –	
ФАНТАСТИЧЕСКИЙ БОЕВИК	202
Глава 32. ТАЙНЫЙ ВРАГ	207
Глава 33. ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА – НЕАБСОЛЮТНОЕ ОРУЖИЕ	214
Глава 34*. УДИВИТЕЛЬНЫЕ ХИМЕРЫ	222
Глава 35. ИММУНОДЕФИЦИТ. СПИД	227

Глава 36*. СУЕТА ВОКРУГ РЕЦЕПТОРА – ОТ «БЕРЛИНСКОГО ПАЦИЕНТА»	
К БЛИЗНЕЦАМ ИЗ КИТАЯ	238
Глава 37. РАК, ИММУНОДЕФИЦИТ И ЭВОЛЮЦИЯ ВИРУСОВ	247
Глава 38. ТЕМНАЯ СТОРОНА ИММУНИТЕТА	250
Глава 39*. ИНСУЛИН И «САХАРНАЯ БОЛЕЗНЬ»	260
Глава 40. СВОИ ПРОТИВ СВОИХ – ЭКЗИСТЕНЦИАЛЬНАЯ ДРАМА	
В ПОЛИЦЕЙСКОЙ ОБЕРТКЕ	263
Глава 41. НАСТРОИТЬ ИММУНИТЕТ	270
Заключение. День в истории	278
Приложение	281
Рекомендованная литература	293

* Главы, содержащие дополнительные материалы повышенной сложности, отмечены «звездочкой» (*), в случае затруднений их можно пропустить без ущерба для понимания основного содержания книги. — *Здесь и далее прим. авт.*

Предисловие

Очень страшное кино

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

К сожалению, не могу сказать того же о тех, кто ее изучает. Большинство студентов биологических и медицинских вузов вспоминают курс иммунологии как кошмар: бесконечные списки клеточных маркеров, таблицы цитокинов, основные пути рекомбинации генов Т-клеточного рецептора... Огромный объем очень важной, но крайне плохо структурированной информации. Популярные книги по иммунологии читаются, конечно, легче, чем университетские учебники, но из них сложно составить общее представление о защитных силах нашего организма. Увлекательные, но разрозненные рассказы о научных поисках разных ученых плохо складываются в целостную картину

иммунологической науки как таковой. На то есть объективные причины. Иммунологические истории, как мы увидим дальше, склонны множиться, петлять и причудливо пересекаться, подобно сюжетным линиям в романе романов, описанном Борхесом в новелле «Сад расходящихся тропок». Их не так-то просто уложить в линейную структуру традиционной книги, возможно, тут уместнее был бы гипертекст интернет-портала. Такие иммунологические порталы для специалистов и впрямь существуют, и они очень полезны, если нужно быстро получить справку по какому-то узкоспециальному вопросу, но совершенно не годятся для первого знакомства с предметом.

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

В этом месте введения по традиции следовало бы начать объяснять читателю, чем именно важна и интересна наука, о которой я собираюсь рассказать. Я этого делать не стану. Последние два года (книга пишется в 2021-м) мы только и делаем, что говорим об иммунитете. Словосочетание «циткиновый шторм», известное прежде не каждому специалисту, не сходит со страниц популярных изданий. Глянцевые журналы публикуют статьи о разнице между гуморальным и клеточным иммунитетом, а виртуальные споры сторонников и противников вакцинации переросли в уличные

беспорядки. Эпидемия коронавирусной инфекции заставила думать и говорить об иммунитете даже тех, кто до сих пор не уверен, сколько букв «м» в этом слове. У меня нет цели побудить людей еще сильнее интересоваться этой темой. Сильнее — просто некуда. Сделать так, чтобы среди тех, кто говорит об иммунитете, стало хоть немного больше людей, которые понимают, о чем говорят, — вот единственная цель этого труда.

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

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

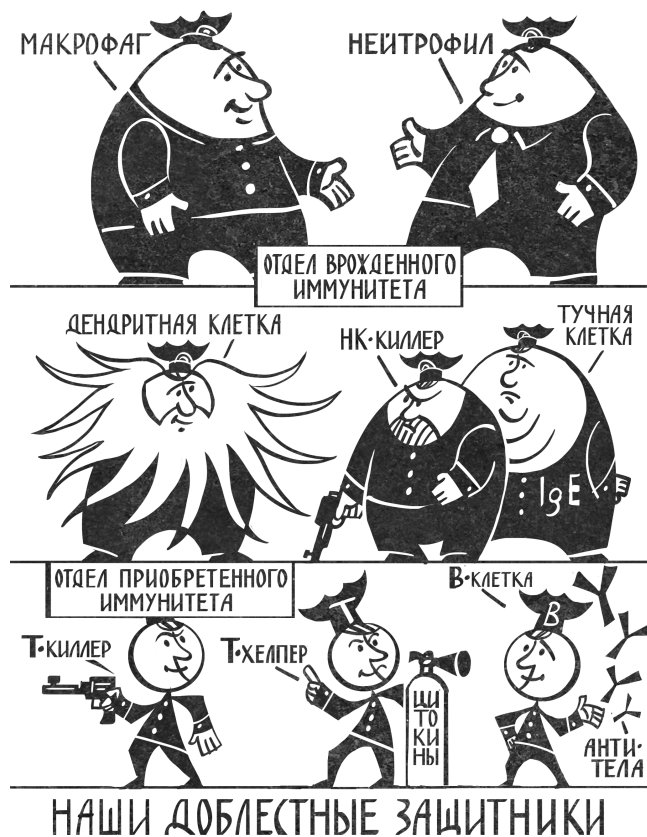


Рис. 1. Главные герои нашей полицейской истории

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

Мотор... Камера... Начали!

ЧАСТЬ 1
«ГЕРОИ»
И «ЗЛОДЕИ»

ГЛАВА 1

ИММУННАЯ СИСТЕМА — ВЕЗДЕ И НИГДЕ

Теплые ромовые бабы извлечь из форм, остудить и окунуть в сироп минут на 5–10, затем выложить на решетку и дать ему стечь.

Рецепт

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

В основе представлений о человеческом организме лежат понятия «орган» и «система органов». Даже весьма далекий от биологии человек знает о существовании пищеварительной и дыхательной систем и может назвать основные органы:

сердце, легкие, желудок, головной мозг и другие. Органы состоят из тканей, а ткани из клеток, но популярная физиология так глубоко обычно не копает. На клеточном уровне работу нашего организма изучают, как правило, специалисты — медики и биологи. Однако нам, для того чтобы понять природу иммунитета, придется говорить об отдельных клетках и даже молекулах.

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

За защиту нашего организма от вторжения нежелательных «гостей» отвечают клетки иммунной системы — лейкоциты. Многообразие видов и функций этих клеток обеспечивает разнообразие и гибкость иммунного ответа. Границы между органами очевидны. Домохозяйка, разделяющая кролика или курицу, легко отличит печенку от легких, почки от желудка, но нет такого места в организме, про которое можно было бы сказать: здесь находится иммунитет.

Иммунная система «пропитывает» все наше тело подобно тому, как сироп пропитывает ромовую бабу. Лейкоциты присутствуют везде: в коже, стенках кишечника, легких. Они путешествуют с током крови, но имеют и собственную транспортную сеть — лимфатические сосуды.

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

Что же в таком случае представляют собой органы иммунной системы, которые мы смутно помним по картинкам в школьном учебнике? Если говорить образно, то это род-дома, школы и университеты иммунных клеток. Представьте себе «Полицейскую академию», в которую новобранцев зачисляют буквально с рождения. Сначала все они отправляются в общие полицейские ясли, где с веселым гуканьем грызут погремушки, похожие на разноцветные наручники. Потом идут в садик, позже — в школу: «ботаники» отправляются в класс криминалистики, а физически развитые готовятся стать бойцами спецназа... Я думаю, вы сами можете продолжить эту метафору.

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

поговорим немного и мы о детстве и юности лейкоцитов, прежде чем полностью погрузиться в их взрослую и профессиональную жизнь.

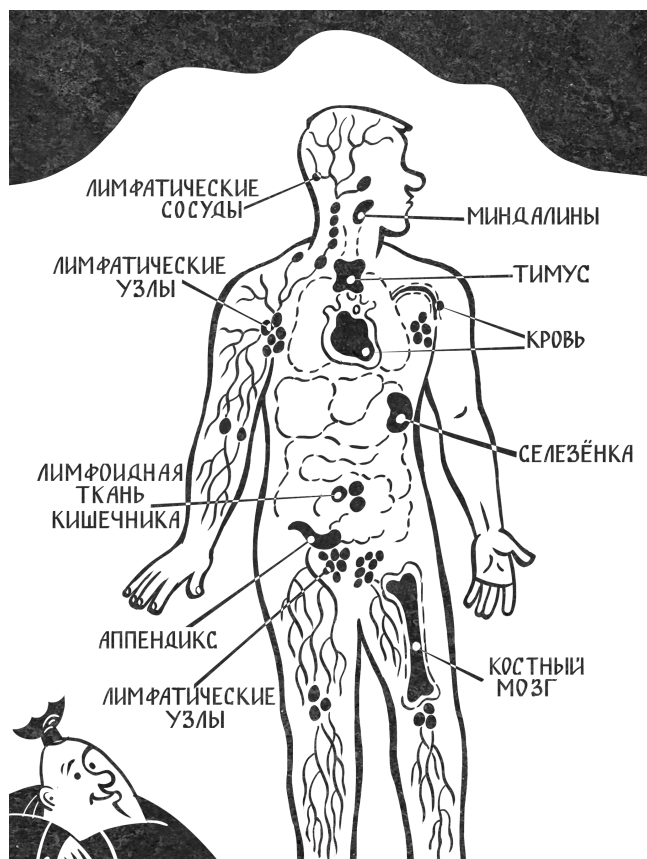


Рис. 2. Органы иммунной системы человека

Главным органом иммунной системы у человека является костный мозг. Именно в нем из клеток-предшественников формируются клетки иммунной системы. Костный мозг также главный орган кроветворения: основные клетки крови — эритроциты, благодаря которым она имеет красный

цвет, — приходится клеткам иммунитета кем-то вроде троюродных племянников. Лейкоциты бесцветны. Эту разницу легко увидеть даже в самый простой микроскоп, и именно она легла в основу первой классификации клеток крови: их разделили на красные и белые кровяные тельца. Костный мозг выполняет много важных функций. Он не только служит роддомом и яслями для новорожденных иммунных клеток, но также дает пристанище лимфоцитам-ветеранам — так называемым клеткам памяти, которые обеспечивают повторный иммунный ответ.

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

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

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

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

ГЛАВА 2

ТРИ КИТА — ВЕЧНЫЕ ВОПРОСЫ ИММУНОЛОГИИ

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

А. Н. Афанасьев. Древо жизни

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

Внешние враги, угрожающие нашему существованию, различаются таким важным параметром, как размер. Одни

из них видимы, и в этом случае сознание и инстинкты помогают нам с ними бороться. Против других — невидимых, микроскопических — они бессильны. Тогда защиту обеспечивает иммунная система.

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

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

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

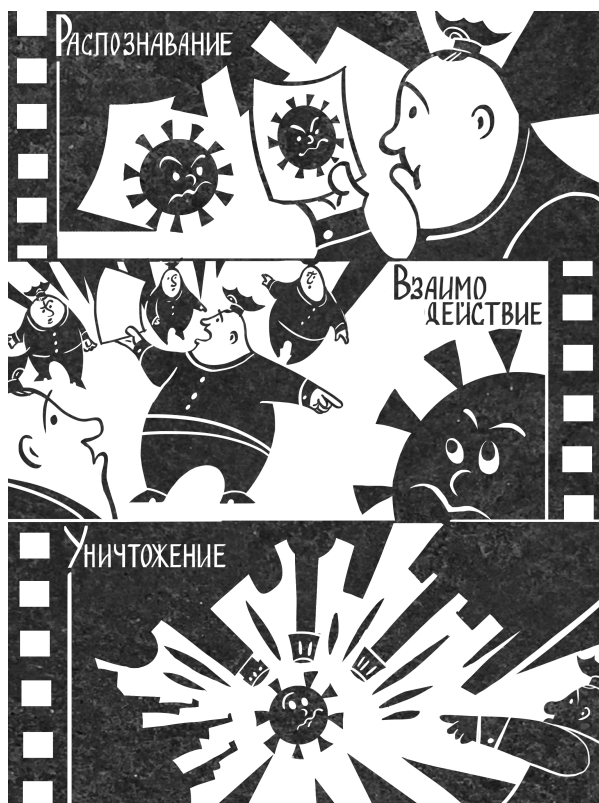


Рис. 3. Ключевые задачи иммунных клеток: распознавание, взаимодействие, уничтожение

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

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

Полицейские по-разному ведут себя с группой воришек и с бандой вооруженных грабителей. Иммунные клетки также по-разному реагируют на различные типы вторжения (подробнее мы поговорим об этом в главе, посвященной разновидностям иммунного ответа). Каким образом достигается подобное единодушие?

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

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

ГЛАВА 3

ИММУНИТЕТ — ДВУЛИКИЙ ЯНУС

- Дело в том, Саша, — сказал Роман, обращаясь ко мне, — что у нас идеальный директор. Он один в двух лицах. Есть А-Янус Полуэктович и У-Янус Полуэктович. У-Янус — это крупный ученый международного класса. Что же касается А-Януса, то это довольно обыкновенный администратор.
- Близнецы? — осторожно спросил я.
- Да нет, это один и тот же человек. Только он один в двух лицах.

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

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

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

М-клетки и Л-клетки происходят от одних и тех же стволовых клеток, но разделение этих двух клеточных линий происходит очень рано, еще в яслях, роль которых играет костный мозг. К клеткам миелоидного происхождения относятся

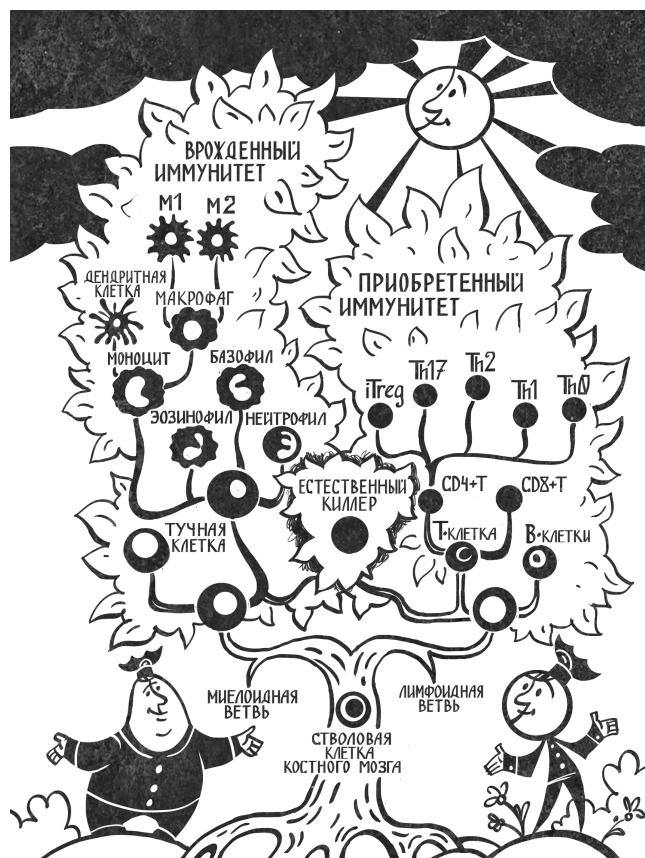


Рис. 4. Родословное древо иммунных клеток. Миелоидная (М) и лимфоидная (Л) ветви этого древа примерно соответствуют границам двух типов иммунного ответа — врожденного и приобретенного

макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы и базофилы. К клеткам лимфоидного происхождения относятся В-лимфоциты, Т-лимфоциты и естественные киллеры. Отношения между всеми этими клетками можно изобразить в виде своеобразного родословного древа. Но не стоит даже пытаться заучить все названия прямо сейчас — они запомнятся сами собой позднее, когда мы поближе

познакомимся с этими клетками и их ролью в нашей полицейской истории.

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

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

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

Своей «двуликостью» иммунитет напоминает римского бога Януса, охранявшего дома от непрошенных гостей. Уверена, что, если бы древним римлянам была известна концепция иммунитета, именно Янус стал бы покровителем

защитных сил организма. У римского бога суровое и гордое лицо патриция. Но лично я придала бы ему черты двух основоположников клеточной и молекулярной иммунологии — Ильи Ильича Мечникова и Пауля Эрлиха, чьи имена навечно соединены в истории науки Нобелевской премией за 1908 год.

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

Мечников начал свои исследования с детского вопроса: куда исчезают занозы? Каждому из нас случалось загнать под кожу острую щепку. Иногда ее удается вытащить, но частенько она так и остается под кожей. Это место болит несколько дней, а потом заноза словно растворяется и перестает беспокоить. Мечников решил в деталях изучить процесс

избавления организма от инородного тела. Но как наблюдать за происходящим, если кожа не прозрачна? Ученый понимал, что защитные силы организма необходимо изучать непосредственно в живом объекте, мертвые ткани для этого не годятся. Он предположил, что подобные защитные механизмы существуют не только у человека, но и у других, более простых животных.

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

Это открытие было интересным и важным само по себе, но Мечников предвидел, что значение его может далеко выходить за пределы «прикладного занозоведения». Как врача и ученого его беспокоила проблема инфекционных заболеваний. До открытия антибиотиков оставалось еще несколько десятилетий, и медицина пока мало чем могла помочь больным. За примерами можно было далеко не ходить: первая жена ученого умерла от туберкулеза совсем молодой женщиной. Мечников был в таком отчаянии, что пытался покончить с собой. К счастью для человечества, эта попытка не увенчалась успехом.

Инфекционные заболевания — туберкулез, холера, дифтерия — несли страдания и смерть. Однако Мечников-врач знал, что даже во время самых лютых эпидемий некоторые люди

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

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

Впрочем, в развитии науки присутствует своя логика, не обязательно совпадающая с логикой эволюционной. Так уж получилось, что на протяжении почти всего XX века

открытия Мечникова оставались в тени открытий Эрлиха и его последователей, изучавших адаптивный, то есть приобретенный, иммунитет. Лишь в 2011 году, спустя более чем 100 лет, результаты исследований механизмов врожденного иммунитета вновь привлекли внимание Нобелевского комитета. (Для сравнения: к этому времени было вручено уже по меньшей мере десятков Нобелевских премий за открытия в области иммунитета приобретенного.)

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