



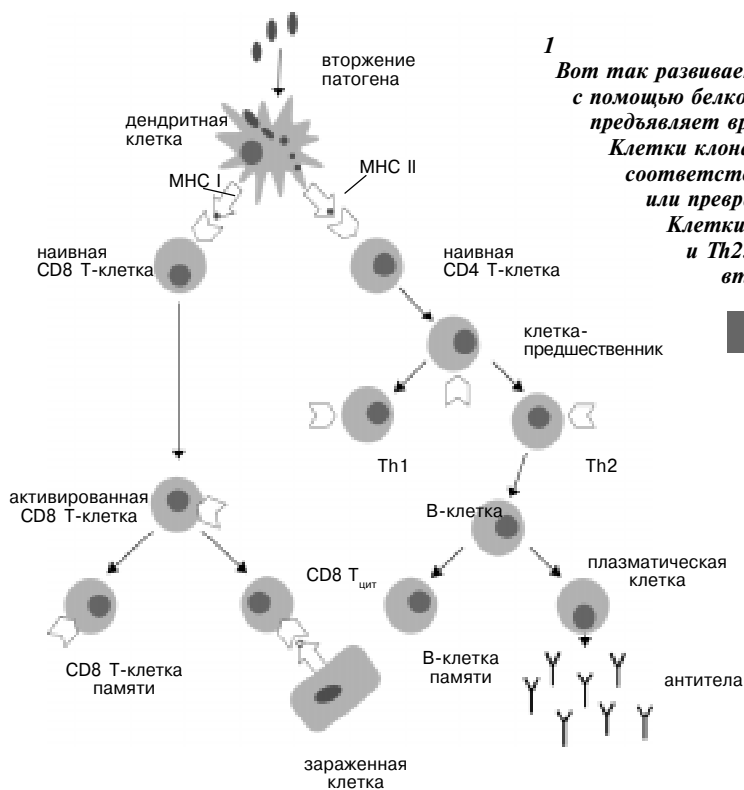
Иммунология: успехи и проблемы

Доктор
биологических наук
Е.П.Харченко

Две ветви иммунной системы

Человека на протяжении всей его жизни атакуют патогенные организмы: вирусы, бактерии, гельминты. Помимо внешней угрозы есть и внутренняя: злокачественные опухоли, которые возникают в самом организме. Агрессии патогенов и предательству канцерогеназа противостоит «служба безопасности» — иммунная система (ИС).

Современные представления об ИС так сложны, что нелегко даже определить, где она на-



1

Вот так развивается адаптивный иммунитет. Дендритная клетка с помощью белков главного комплекса гистосовместимости (МНС) предъявляет вражеские антигены наивным Т-лимфоцитам.

Клетки клона CD8 после активации распознают соответствующий антиген у клеток-мишеней или превращаются в клетки памяти.

Клетки CD4 дают начало популяциям лимфоцитов Th1 и Th2: первые синтезируют цитокины, вторые взаимодействуют с В-клетками



ПРОБЛЕМЫ И МЕТОДЫ НАУКИ

долгоживущие клетки памяти. При повторном появлении знакомого патогена такие лимфоциты быстро разворачивают против него атаку специфичными средствами, сконструированными во время первой встречи. Большинство лимфоцитов составляют новобранцы, еще не принимавшие участие в иммунных баталиях, — их называют «наивными». На клетки памяти приходится меньшая доля лимфоцитов, но в течение жизни и особенно при старении она существенно возрастает.

Фагоциты и лимфоциты

Система врожденного иммунитета человека — это в первую очередь фагоцитирующие клетки, такие, как макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и др. Захватив и поглотив микроорганизм, они переваривают его. Именно фагоциты первыми вступают в схватку с инфекцией. С ними соучаствуют несколько типов дендритных клеток, получивших свое название из-за многочисленных длинных отростков. Дендритные клетки — главный мост между обеими ветвями иммунной системы: врожденной и адаптивной. К системе врожденного иммунитета принадлежат и так называемые естественные киллеры — клетки, способные узнавать патогены или измененные клетки собственного организма и убивать их.

Система адаптивного иммунитета представлена лимфоцитами. Среди них В-лимфоциты (от англ. bone marrow, «костный мозг»), созревающие в костном мозгу и дающие начало клеткам, которые синтезируют антитела. Другая, самая многочисленная линия клеток — Т-лимфоциты (от англ. thymus, вилочковая железа). Обязательный этап их созревания — миграция через тимус. Там они «обучаются» и дифференцируются в различные популяции, клетки каждой из которых несут на поверхности специфичные белковые молекулы-маркеры. В иммунологии эти молекулы, а также помеченные ими клеточные популяции обозначают буквами CD (cluster diversity), например CD4, CD8, CD27. Главные популяции Т-лимфоцитов — CD4 и CD8 Т-клетки. CD8 Т-лимфоциты непосредственно участвуют в разрушении за-

чинается и где кончается. Защитные механизмы имеются у всех живых существ, от одноклеточных (включая бактерий) до высших позвоночных. Не будет преувеличением сказать, что каждая клетка при встрече с опасностью сама пытается противостоять ей. Однако в ходе эволюции многоклеточных система защитных механизмов постепенно надстраивалась, достигнув наивысшего развития у млекопитающих.

Ее усложнение шло по двум направлениям. С одной стороны, каждый орган — мозг, печень, пищеварительный тракт и другие — обеспечивался собственной клеточной системой защиты. С другой стороны, формировалась общая защитная система, представленная специализированными органами и клетками ИС.

Чтобы координировать свои действия, клетки ИС выделяют множество белковых молекул, называемых цитокинами. Они предназначены для передачи сигналов между клетками самой ИС и от них к клеткам других органов. Это обеспечивает согласованную реакцию всего организма на угрозу. Далее мы будем часто говорить и о рецепторах на мембранах клеток ИС — именно они во многом определяют реакцию каждой клетки.

В различении «своего-несвоего», помимо клеток ИС, участвует также эволюционно древняя система белковых молекул, циркулирующих в крови и плазме, которая называется комплементом. Ее работа связана не только с опознанием «врагов», но и с организацией ответных реакций ИС. Главный, но не единственный источник большинства

компонентов комплемента — это печень, которая, строго говоря, не относится к органам ИС (вот один из примеров размытости ее границ!).

Когда упоминается ИС, мы тут же думаем о лимфоцитах и антителах. Однако это «изобретение» можно отнести к новейшим: многоклеточные животные в ходе эволюции достаточно долго обходились без него. Сам факт, что беспозвоночные преобладают над позвоночными как по общей численности, так и по многообразию видов, свидетельствует о том, что задача распознавания «своего-несвоего» и защиты от «чужого» успешно решалась и до появления антител.

Беспозвоночное животное от рождения имеет набор защитных средств, который остается практически неизменным на протяжении жизни особи и не определяется природой самого агрессора. Поэтому ИС беспозвоночных именуют неспецифической, или врожденной.

Для позвоночных характерна большая, чем у позвоночных, продолжительность жизни и не такая высокая скорость обновления популяции, следовательно, большее значение имеет выживание отдельно взятой особи. В ходе эволюции врожденная ИС совершенствовалась и достраивалась, формируя новую специализированную систему, которая способна при встрече с новым патогеном создавать инструменты защиты, подогнанные именно против этого патогена, — систему адаптивного иммунитета. Ее клетки — лимфоциты могут к тому же запоминать новых патогенов, превращаясь в

раженных клеток, отчего и называются цитотоксическими лимфоцитами (Тцит). CD4 Т-лимфоциты дают начало двум субпопуляциям клеток-помощников: Th1 или Th2 (рис. 1).

Дополнительно выделяют еще популяции регуляторных лимфоцитов, определяющих проявление иммунной активности других лимфоцитов, а также естественные киллерные Т-клетки, у которых, помимо Т-клеточного рецептора, есть рецептор естественных киллеров — клеток врожденного иммунитета. Естественные киллерные Т-клетки способны подавлять аутоиммунные реакции и ингибировать рост опухолевых метастазов.

Клетки обеих ветвей ИС постоянно обновляются за счет стволовых клеток костного мозга. И костный мозг, и тимус, в котором созревают Т-лимфоциты, рассматриваются как центральные (первичные) органы ИС. Вторичные органы представлены селезенкой и многочисленными лимфоузлами, рассеянными по всему телу. Лимфоидные образования слизистых оболочек (желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, мочеполовой системы) считаются третичными лимфоидными органами. Вторичные и третичные лимфоидные органы составляют периферическую лимфоидную систему: в ней происходит взаимодействие клеток обеих ветвей ИС и формирование иммунного ответа.

Следует заметить, что не все типы лимфоцитов развиваются в первичных лимфоидных органах. При старении, когда тимус претерпевает обратное развитие, периферические органы лимфоидной системы становятся, по видимому, дополнительным источником лимфоцитов.

Как это работает

Если система врожденного иммунитета, первой принимающая на себя удар патогена, не справляется с ним, то на помощь приходит система адап-

тивного иммунитета. Однако ее клетки не взаимодействуют непосредственно с патогеном, а следуют сигналам, получаемым от клеток системы врожденного иммунитета, в первую очередь от дендритных клеток. Как и другие фагоцитирующие клетки, они способны поглощать и переваривать, например, патогенные бактерии, представляя лимфоцитам на своей поверхности короткие фрагменты вражеских белков, или пептиды, — их часто называют антигенами.

Пептиды патогена выносятся на поверхность лимфоцитов с помощью так называемых главных комплексов гистосовместимости класса I и II. В научной литературе их обозначают как МНС I и МНС II (от англ. major histocompatibility complex). Они получили такое название, поскольку впервые были открыты как факторы, ответственные за отторжение чужеродных трансплантатов. Впоследствии было установлено, что иммунная система хозяина распознает антигены трансплантата, представляемые МНС. Большинство клеток организма экспрессируют на своей поверхности МНС I и через них предъявляют CD8 Т-лимфоцитам фрагменты собственных белков: своего рода паспортный контроль. Очень немногие типы клеток (в том числе дендритные клетки) используют для той же цели МНС II.

Что касается патогенов, то МНС I предъявляют преимущественно антигены микроорганизмов, размножающихся внутри клеток хозяина (например, вирусов либо бактерий, вызывающих туберкулез) прямо на поверхности самих пораженных клеток. Антиген распознается Т-клеточным рецептором на CD8 Т-лимфоцитах (Тцит). Патогенные же организмы, которые размножаются в хозяине самостоятельно (не в клетках, а, например, в плазме крови), фагоцитируются, перевариваются, и затем их антигены предъявляются через МНС II наивным CD4 Т-лимфоцитам, дающим начало популяциям Th1- и Th2-лимфоцитов.

Если Т-лимфоцит узнал антиген, предъявленный МНС, и это узнавание было поддержано взаимодействием других молекул на поверхности дендритной клетки и лимфоцита, то последний начинает размножаться, образуя клон лимфоцитов, специфичных к данному антигену (рис. 1). Если это клон CD8 Т-лимфоцитов (Тцит), то они устремляются ко всем клеткам, зараженным патогеном и представляющим на своей поверхности через МНС I антиген, распознанный «родоначальником» клона. После взаимодействия с CD8 Т-лимфоцитов зараженные клетки погибают, а их фрагменты удаляют клетки врожденного иммунитета.

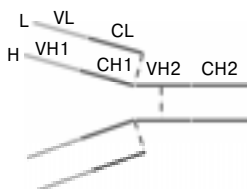
CD4 Т- лимфоцит, узнав на дендритной клетке антиген, предъявленный МНС II, дает начало клону Th1- либо Th2-лимфоцитов (рис. 1). К настоящему времени не выяснено окончательно, что предопределяет образование из наивного CD4 Т-лимфоцита Th1- или Th2-клеток, резко различающихся по своим функциям. Th1-клетки выделяют цитокины, которые стимулируют макрофаги, мобилизуя их на уничтожение патогенов. Сложное взаимодействие Th2-клеток с В-лимфоцитами, узнающими тот же самый антиген, стимулирует образование клона В-лимфоцитов, которые порождают плазматические клетки. Те, в свою очередь, синтезируют антитела к антигену. Комплексы патоген-антитело легче опознает и уничтожает система врожденного иммунитета. С нее начали — к ней и вернулись...

Антителогенез

Над этой тайной в XX веке билось множество исследователей. Каким образом при постоянстве объема генетической информации в клетке наш организм умудряется вырабатывать антитела к бесконечному разнообразию антигенов? Ведь позвоночные способны синтезировать антитела не только к патогенам, но и к самым различным молекулам, как природным, так и синтетическим. Эта загадка надолго захватила умы. Однако лишь с наступлением эры молекулярной биологии она была разгадана в 80-х годах XX века.

Вначале расшифровали структуру отдельных представителей большого семейства белков иммуноглобулинов, в которое входят и антитела. Выяснилось, что наш организм содержит пять функциональных классов иммуноглобулинов. Все они построены из структурных единиц, похожих на букву Y (рис. 2), каждая из которых содержит по две одинаковых легких (коротких) и тяжелых (длинных) белковых цепей. К примеру, иммуноглобулины класса G состоят только из одной структурной единицы, а иммуноглобулины M — из пяти. Структурные единицы разных классов отличаются только тяжелыми цепями, а легкие цепи у них одинаковы.

Рассмотрим на примере иммуноглобулина G принцип организации структурной единицы (рис. 2). И тяжелые, и легкие цепи содержат вариабельные и консервативные области (домены). У легких цепей имеется по одному вариабельному (V) и консервативному (C) домену, а в тяжелых цепях — один V- и три C- домена. V-домены легкой и тяжелой цепей формируют антигенсвязывающий центр, следовательно, в каждой молекуле иммуноглобулина два таких центра. Назначен-



2
Схема структурной организации иммуноглобулина G. Y-образное антитело состоит из четырех белковых молекул, двух длинных (тяжелых, H) и двух коротких (легких, L). VL, VH — вариабельные домены, CL, CH — постоянные. Именно разнообразие вариабельных доменов, образующих «зубцы» вилки, обуславливает многообразие антител



ние же С-доменов иное: через них иммуноглобулины взаимодействуют с другими тканями организма и клетками и молекулами иммунной системы.

Возникло предположение: а что, если участки, одинаковые во всех антителах, кодируются одним участком ДНК, а вариабельные домены — многими и функциональный ген каким-то образом складывается из разных участков ДНК? Но такая идея входила в конфликт с догмой «один ген — одна полипептидная цепь», которая в середине века казалась неизбежной и не терпящей исключений. Кроме того, экономия на числе генов С-доменов явно не компенсировала бы недостаточность объема генетической информации для V-доменов. И в любом случае сперва следовало доказать, что участки ДНК, кодирующие V- и С-домены, в половых клетках расположены раздельно, но сближены в клетках, синтезирующих иммуноглобулины. Доказательство было получено (и вскоре принесло авторам Нобелевскую премию). Действительно, при созревании лимфоцита исправлениям подвергается сама его ДНК.

Оказалось, что легкие цепи иммуноглобулинов кодируются тремя участками генов. Первый кодирует V-домен, второй — короткий фрагмент между V- и С-доменами, обозначаемый J (шарнирная область), а третий — С-домен. Тяжелые цепи кодируются четырьмя фрагментами. Три из них аналогичны генам легких цепей, а четвертый кодирует так называемую D-область тяжелых цепей — фрагмент между V- и J-доменами.

Таким образом, стало понятно, что многообразие V-доменов антител обеспечивается за счет рекомбинации экзонов. (На рис. 3 показана последовательность этапов синтеза легкой

цепи.) Сравнение аминокислотных последовательностей цепей иммуноглобулинов показало, что в их разнообразии вносит вклад еще один важный фактор: мутации в самих генах иммуноглобулиновых цепей, а также вставки нуклеотидов между V- и J-фрагментами при рекомбинации. Кстати, рекомбинационные механизмы задают и многообразие рецепто-

ров Т-лимфоцитов при созревании и обучении этих клеток в тимусе. Что же дало изучение природы многообразия антител? Прежде всего, оно способствовало пересмотру фундаментальных представлений об организации генетической информации в ДНК и ее декодировании. Стало очевидным, что эта информация может изменяться в процессе онтогенеза. По наследству передается не многообразие генов антител, а механизм его формирования.

В последние десятилетия математики многому научились у природы, заимствуя у нее алгоритмы. Однако изобретения природы куда сложнее по замыслу и в то же время экономичны в применении. Адаптивный иммунный ответ на патоген (например, синтез антител) устанавливается за несколько недель без заметных энергетических или иных затрат. Не будет преувеличением утверждать, что в антителогенезе и в формировании многообразия рецепторов Т-клеток природа использовала большинство своих разработок по быстрому поиску нужной информации. Так высшие организмы противостоят патогенным микроорганизмам с их стремительным размножением и высокой изменчивостью.

Математики могли бы многое почерпнуть у природы, ближе познакомив-

ванные в пространстве и во времени, а одним из результатов вычислений является сам человек.

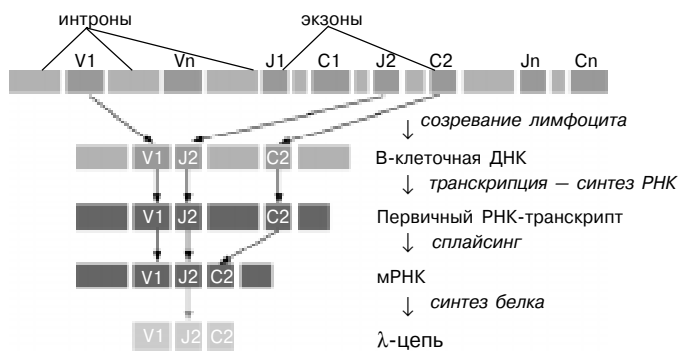
Здесь нельзя не упомянуть о частной теории относительности Эйнштейна, столетие которой человечество отметило в прошлом году. Что же общего в достижениях столь разных областей человеческого знания, как физика и иммунология? Роль принципа невозможности, ставшего путеводной нитью в долгих поисках. Как справедливо отмечают И.Пригожин и И.Стенгерс, Эйнштейн первым обнаружил плодотворность доказательств от невозможного, и главной предпосылкой для создания его частной теории относительности послужила невозможность передавать сигналы быстрее света. Иммунологи середины XX века исходили из невозможности передачи по наследству бесконечного разнообразия антител — и упорные поиски другого решения, которым могла воспользоваться природа, были вознаграждены.

Как отличить своих?

Отсутствие реакции ИС на некий антиген принято называть иммунной толерантностью. Ее важнейшее проявление — ауто толерантность, то есть отсутствие иммунного ответа на белки своего организма. Если иммунный ответ на свое, родное все же возникает, то развивается аутоиммунная болезнь.

Ауто толерантность не даруется природой, а формируется и поддерживается в онтогенезе. Принято выделять центральные и периферические механизмы ауто толерантности. Центральные основаны на удалении всех тех лимфоцитов, которые реагируют с белками клеток, еще в костном мозге и тимусе, при их созревании. Долгое время полагали, что центральные механизмы толерантности не способны обеспечить элиминацию лимфоцитов, направленных против белков, которые не представлены в клетках тимуса или костного мозга. Считалось, что главную роль в формировании ауто толерантности играют периферические механизмы, подавляющие активность зрелых лимфоцитов, после того как они покидают цент-

3
Путь от последовательности ДНК к последовательности аминокислот в белке иммуноглобулина не так прям и прост, как представлялось на заре молекулярной биологии...



цепи.) Сравнение аминокислотных последовательностей цепей иммуноглобулинов показало, что в их разнообразии вносит вклад еще один важный фактор: мутации в самих генах иммуноглобулиновых цепей, а также вставки нуклеотидов между V- и J-фрагментами при рекомбинации. Кстати, рекомбинационные механизмы задают и многообразие рецепто-

лись с механизмами антителогенеза. Правда, при этом сильно поколеблется убежденность в том, что математика — чистейший продукт человеческого разума. Углубившись в книгу живой природы, мы увидим, что она вычисляет от момента своего возникновения. Символами в математических записях жизни служат молекулы, операциями — их взаимодействия, согласо-

ральные лимфоидные органы. Открытия последних лет реабилитировали центральный механизм. Оказалось, что в эпителиальных клетках тимуса происходит беспорядочная экспрессия специфических белков разных органов, в том числе даже и тех, которые появляются в организме на более поздних стадиях жизни.

Но все больше накапливается данных о том, что аутореактивные лимфоциты зачем-то нужны и в здоровой ИС. Предполагают, что с их помощью быстрее удаляются из организма поврежденные клетки. Загадкой остается, почему они безвредны в норме и агрессивны у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Поэтому сегодня было бы некорректно противопоставлять важность центральных и периферических механизмов ауто толерантности, ибо они дополняют друг друга, действуя на разных уровнях, и основаны на разных принципах. К сожалению, и вместе взятые, они не полностью надежны: аутоиммунным болезням подвержены до 5% человечества.

И еще одна важная деталь. Если раньше полагали, что аутоиммунитет обусловлен адаптивной ИС, то сейчас появляется все больше свидетельств в пользу того, что он может быть связан и с системой врожденного иммунитета.

Иммунные привилегии

Распознавание своего и чужого — это не только борьба с инфекцией или опухолевым ростом. Те же механизмы распознавания затрагивают и ключевые процессы нормального функционирования и воспроизведения. Поскольку механизмы иммунной защиты опосредуются через воспаление, которое вызывает и деструкцию клеток хозяина, то в результате могут быть утрачены тонкие, жизненно важные функции, например, мозга. Избежать этого можно путем избирательного либо полного блокирования ИС. Об органах, в которых ограничено проявление механизмов ИС, принято говорить, что они обладают иммунной привилегией. Этот термин возник после экспериментов по трансплантации тканей в различные органы. Оказалось, что при пересадке чужеродных тканей, например, в мозг или глаз не происходит отторжения, то есть действие ИС в них заторможено.

Способность к избирательному включению ИС для млекопитающих особенно важна во время беременности. Плод, по существу, представляет собой мишуру: половину генов ребенок получает от отца, следовательно, все белки, кодируемые этими генами, для организма матери чужие. Прорыв им-

мунной системой плацентарного барьера может привести к самопроизвольному аборту или рождению больного ребенка. Иммунной привилегией обладают также мозг, глаз, мужские и женские репродуктивные органы, кора надпочечника, волосные мешочки и ногтевые пластинки. Особый иммунный статус последних двух органов у человека, скорее всего, относится к атавизмам, однако у многих животных шерсть и когти играют важнейшую роль в борьбе за существование. Кстати, у человека утрата иммунной привилегии волосными мешочками приводит к гнездной аллопеции — выпадению волос на одном или нескольких участках головы.

Иммунную привилегию мозга обеспечивает так называемый гематоэнцефалический барьер. Плотное прилегание клеток, выстилающих внутреннюю стенку сосуда мозга, преграждает путь многим патогенным организмам, а также лимитирует доступ компонентов иммунной системы к паренхиме мозга. Вот почему уровни иммуноглобулинов и компонентов комплемента там снижены по сравнению с плазмой крови и самих иммунных клеток существенно меньше. Вдобавок среда мозга обладает иммуносупрессорными свойствами: даже когда в мозгу присутствуют основные участники иммунной реакции, сама эта реакция может не начаться.

По-видимому, лучше всего на сегодня изучены механизмы иммунной привилегии глаза. Любое воспаление, возникшее в передней камере глаза, в его стекловидном теле либо под сетчаткой, может обернуться ухудшением либо утратой зрения. Чтобы предотвратить это, природа снабдила глаз несколькими стратегиями защиты. Стрейлейн (J.W.Streilein) из Гарвардской медицинской школы, посвятивший много лет изучению этой проблемы, особо выделяет множественность этих стратегий и различные уровни их проявления. Во-первых, на клетках глаза очень мало МНС I и МНС II. Во-вторых, в нем устранены лимфатические сосуды и связи с региональными лимфоузлами. В-третьих, гематоокулярный барьер предотвращает проникновение в ткани глаза клеток и молекул обеих ветвей иммунной системы. В-четвертых, внутренняя среда глаза содержит много цитокинов и поэтому обладает иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами. Особенно удивителен сложный и тонкий механизм, с помощью которого вырабатывается периферическая толерантность к антигенам самого глаза: антигенпрезентирующие клетки мигрируют из глаза через кровь в селезенку и там блокируют специфические Th1- и Th2-клетки.

В чем различие между иммунной толерантностью и иммунной привилегией? Не претендуя на строгость, можно предложить следующую формулировку. Иммунная привилегия задается анатомическими, физиологическими и иммунорегуляторными процессами и запрограммирована в основном на генетическом уровне. Иммунная же толерантность формируется в онтогенезе, обуславливается преимущественно рамками самой иммунной системы и регуляторными процессами в ней и более динамична.

Обо всем этом полезно помнить при разработке новых медицинских технологий. Так, в регенерационной терапии сегодня широко используется пересадка стволовых клеток для восстановления функции пораженного органа. Между тем пораженный орган находится на более позднем этапе онтогенеза и имеет соответствующий возрасту пациента иммунный статус. Пересадка пациенту стволовых клеток, даже его собственных, — это прыжок вспять жизненному пути, к его началу, и, как правило, организм протестует против такого вторжения.

Рак против иммунной системы: бегство и нападение

Проблема иммунной толерантности, как отмечалось выше, имеет прямое отношение к онкологии. В длительной схватке между ИС организма и злокачественной опухолью чаще всего побеждает опухоль. Порожденная самим организмом, шаг за шагом она приобретает не только способность к неконтролируемому росту и метастазированию, но также иммунную привилегированность. Опухоль утрачивает молекулярные системы, которые у нормальных клеток могут включать механизмы запрограммированной гибели (апоптоза), и включает другие механизмы, которые блокируют атаки ИС.

Здесь хотелось бы затронуть одну общую особенность опухоли и органов ИС: формирование как адаптивного иммунитета, так и злокачественной опухоли основаны на изменении генетической информации в клетках. Эффективность ИС, адаптивное ее инструментов распознавания и уничтожения патогенов обуславливается рекомбинированием и мутированием некоторых ее генов.

Злокачественность опухоли определяется участием множества генов, измененных различными по своей природе мутациями и именуемых «раковыми генами». В норме они отвечают за регуляцию размножения клеток, их дифференциацию и апоптоз, за репарацию поврежденной ДНК и другие

процессы, нарушение которых становится причиной возникновения опухоли. Перепись известных раковых генов, проведенная М.Страттоном (M.Stratton) с коллегами, показала, что даже при самом строгом отборе можно назвать 291 такой ген — то есть более 1% от общего числа генов человека.

Опухоль ускользает от контроля ИС с помощью иммуносупрессивной сети, которая способствует ее росту, защищает ее от иммунных атак и к тому же ослабляет эффективность иммунной терапии. Однако опухоли не только утрачивают механизмы процессинга своих антигенов и представления их через МНС, но и включают механизмы иммунной толерантности. Как известно, одна из главных трудностей борьбы с инфекционными болезнями состоит в том, что к ним невозможно создать стойкий иммунитет из-за быстрого изменения антигенов возбудителя. Оказывается, опухоль тоже может утратить антигены, на которые ИС научилась реагировать, и таким образом уйти из-под удара. Кроме того, опухоль способна индуцировать Т-супрессоры — клетки, подавляющие иммунный ответ.

Все это означает, что терапию рака нельзя ориентировать на какой-то один функциональный механизм либо молекулу. В этом смысле опухоль можно сравнить с органом, обладающим иммунной привилегией. Как автономизация органа от иммунной системы формируется за счет сложного переплетения множества структурно-функциональных механизмов, так и агрессивная автономизация опухоли в организме достигается множеством изменений на различных уровнях: молекулярном, клеточном, системном. Поэтому терапия сложнейшего по своей природе заболевания априори не может быть простой.

Проблемы и коллизии

В иммунологии можно выделить по крайней мере три важнейшие проблемы: инфекционные и аутоиммунные болезни, злокачественные опухоли. Своим возникновением иммунология обязана вечной войне медицины с инфекциями. Впоследствии пришло понимание, что некоторые неинфекционные болезни (впоследствии названные аутоиммунными) возникают из-за некорректной работы ИС. А выдвинутая в середине XX века М.Бернетом и Л.Томасом теория иммунного надзора утверждала, что важнейшая биологическая функция иммунной системы состоит в выявлении и удалении злокачественных клеток.

Однако безуспешность ИС в противостоянии опухоли говорит о том, что

выявление и избавление организма от опухолей не является главной ее функцией. Как справедливо замечает Р.Цинкернагель, в эволюционной перспективе нет необходимости защищать вид от заболевания, возникающего по прошествии детородного возраста. Не исключено, что злокачественные опухоли останутся неразрешимой проблемой. Возможно, нам придется признать рак неизбежной угрозой для части человечества, памятуя слова математика Р.Тома: «Познание не обязательно обещает успех или выживание: оно может вести также к уверенности в нашем поражении, в нашем конце». Это, конечно, не значит, что медики должны сложить оружие: даже с неизбежной болезнью можно бороться.

Благодаря иммунологии человечество научилось противостоять таким страшным болезням, как полиомиелит, корь, оспа. Но борьба с множеством других инфекционных болезней, особенно хронических и новых, даже на нынешнем уровне развития науки еще далека от завершения. В частности, потому, что ИС устроена не менее сложно, чем нервная система, и соответственно не менее трудно ее изучение. К примеру, мы не можем объяснить в деталях, каким образом ИС сочетает поразительную специфичность и удивительную вырожденность иммунного узнавания (способность одного и того же антитела распознавать множество разных антигенов). Не до конца понятны и такие важные явления, как формирование долговременной иммунной памяти, толерантности, а также иммунодоминантности — свойства ИС при наличии разных антигенов вырабатывать иммунный ответ к какому-то одному.

Некоторые белые пятна объясняются перекосами в развитии самой иммунологии. Вплоть до XXI века основным направлением ее исследований был адаптивный иммунитет, а важность врожденного иммунитета игнорировалась вопреки хорошо известным фактам. Давно было известно, к примеру, что дефекты врожденного иммунитета очень быстро обрывают человеческую жизнь, в то время как нарушения адаптивного иммунитета

совсем не обязательно фатальны. Вообще, для защиты от инфекции адаптивный иммунитет даже не всегда бывает нужен — он подключается позднее врожденного и только при условии, если тот не смог подавить инфекцию. Здесь уже говорилось о том, что как начальные, так и завершающие этапы специфического иммунного ответа протекают с обязательным участием механизмов врожденного иммунитета: в начале это воспалительная реакция, а в конце — уничтожение инфекционного агента. По-видимому, причина данной коллизии в том, что изучение адаптивного иммунитета в течение долгого времени казалось более доступным и в то же время более привлекательным и захватывающим (вспомним хотя бы историю парадокса с генами иммуноглобулинов).

В книге Пригожина и Стенгерс «Порядок из хаоса» говорится о склонности науки к самоочищению. Именно это сейчас происходит в иммунологии — наконец-то признана ведущая роль врожденного иммунитета, и в умах исследователей перекинут мост от него к адаптивному иммунитету, как это имеет место в природе. Это позволило по-новому взглянуть на причины возникновения многих тяжелых недугов. Например, атеросклероз начали исследовать с точки зрения нарушения иммунных процессов. Признана важная роль врожденного иммунитета в патогенезе различных хронических заболеваний, таких, как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, астма, атеросклероз, ишемические состояния, хронические обструктивные заболевания легких, подагра, псориаз. Предпринимаются попытки создания вакцины против рака на основе дендритических клеток, тех самых, которые предъявляют антигены клеткам адаптивного иммунитета. Развитие иммунологии сейчас вступает в новый этап, и мы вправе ожидать ее новых блистательных успехов.



ПРОБЛЕМЫ И МЕТОДЫ НАУКИ

