

ИММУНИТЕТ И ПРИВИВКИ: КАК ЗАЩИЩАЕТСЯ ОРГАНИЗМ?



Изобретут ли когда-нибудь вакцину от простуды, откуда берутся новые вирусы и почему кот не подхватит насморк, сколько на него ни чихай? На эти вопросы ответил старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН кандидат биологических наук Сергей Викторович Кулемзин.

Все мы время от времени сталкиваемся с вирусными заболеваниями. Когда нас лечат от бактериальных инфекций, лекарство «работает» вместо человека. В случае же с вирусами нет никакой возможности «сачкануть»: мы должны сами, при помощи собственной иммунной системы побороть врага. Существуют лишь единицы вирусных заболеваний, поддающихся терапии при помощи специфических средств: это грипп, который постоянно норовит мутировать, гепатит С — против него сейчас есть чудовишно дорогое, но эффективное лекарство и герпес — с последним справляется ацикловир.

Как известно, у вируса есть два способа существования. Вне клетки он, по сути, является просто контейнером для передачи информации — и в этом плане от компьютерного «собрата» на флешке никак не отличается. Попадая же внутрь, он задействует всю клеточную машину для того, чтобы она воспроизводила много таких же новых вирусов.

Люди часто болеют в компании: они успевают заразить своих родственников, сослуживцев, попутчиков в общественном транспорте. Но до сих пор никому еще не удавалось передать вирус собственному коту: как на домашних питомцев ни чихай, они не заболевают. Почему же человек может заразиться от животного, а обратная ситуация маловероятна? Чтобы вирус перешел от одного организма к другому, необходимо, чтобы произошло несколько мутационных событий. Если белковые рецепторы уже очень похожи и у кота, и у человека, можно ожидать, что несколько мутаций осуществят адаптацию вируса к новому хозяину. Когда это отличие сильнее, то и приспособление будет происходить дольше. Поэтому существование больших пулов животных-носителей вируса предполагает, что рано или поздно произойдет адаптация, и вирусы могут перейти на людей. У риновирусов (вызывающих т.н. «простуду») рецепторы, через которые они проникают в клетки, сильно отличаются у нас и у зверей. Поэтому на кота хоть зачихайся, насморк ему не грозит. В случае же с вирусом гриппа, если собрать большую команду людей и долго

чихать на питомца (представим, что кому-то захотелось поставить такой необычный эксперимент), возбудитель инфекции в конце концов передастся, поскольку накопится достаточное количество мутаций.

Для того чтобы инфекционный агент проник внутрь, белкам на его оболочке нужно прореагировать с белками на поверхности клетки, причем они должны идеально, как ключ к замку, подходить друг к другу. Соответственно, если помешать вирусу взаимодействовать с клеткой, то заражения не происходит. Чтобы антитела могли успешно со всех сторон нейтрализовать вирус, их нужно достаточно много, плюс они должны очень качественно распознавать вирусные белки и подходить к ним с прецизионной точностью.

Откуда вообще берутся антитела?

В нашем организме существует огромное количество В-лимфоцитов, играющих важную роль в работе гуморального иммунитета. Когда происходит заражение, некоторые из таких клеток превращаются в плазматические и начинают производить нужные антитела, при этом постепенно улучшая их качество так, чтобы они как можно эффективней распознавали вирус, связывались с ним и могли его уничтожить.

Антитела способны либо напрямую связать инфекционный агент, не причиняя вреда, либо вызвать лизис, то есть уничтожение агрессора. Прodelать это они могут как самостоятельно, используя специфические ферментативные реакции, так и с привлечением помощника: для этого антитела одной стороной связываются с вирусом, а другой — со специальной клеткой, которая хватает и уничтожает вирус.

Почему же при наличии такой отлаженной системы мы всё равно боолеем? Почему она не срабатывает моментально? Дело в следующем: чтобы запустить эти процессы, чтобы антител стало достаточно, и они были качественные, распознающие вирус с высокой эффективностью, должно пройти достаточно много времени — примерно две недели. Но когда этот же возбудитель болезни повторно окажется в организме, антитела заведутся «с пол-оборота», и их будет огромное количество, даже больше, чем необходимо для уничтожения инфекции.

А если по какой-то причине в организме нет нужных антител? Тогда можно воспользоваться чужими: так происходит в том случае, если зараженный клещ кусает человека, и в пункте вакцинопрофилактики пострадавшему ставят иммуноглобулин, представляющий собой не что иное, как препарат очищенных антител, полученный из плазмы крови людей, переболевших энцефалитом (возможно, в неявной форме) и выработавших к нему мощный иммунитет. Правда, в подобной смеси есть антитела ко всему, чем конкретный донор когда-либо болел, а «профильные», работающие против энцефалита, занимают лишь 1–2 %, тем не менее это возможность заместить собственный иммунитет.

Современный путь предусматривает переход от медикаментов на основе сыворотки крови к созданию биотехнологическим путем препаратов, которые будут содержать только нужные антитела. В Новоси-

бирском Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН сейчас готовится к запуску линия специфических антител, направленных на борьбу только с клещевым энцефалитом. Клинические испытания она еще не проходила, но когда это совершится, мы получим препарат, содержащий строго нужные против этого заболевания антитела.

Триумф вакцин

Начало эпохи вакцинации часто отсчитывают с момента изобретения препаратов против бешенства, но первый большой успех вакцин — всё-таки случай полиомиелита. В середине прошлого века, во время эпидемии, это заболевание привело к тому, что огромное количество людей по всему миру стали инвалидами. На борьбу с вирусом были брошены огромные средства, и две независимые исследовательские группы — под руководством Джонаса Солка и Альберта Сэйбина — начали разрабатывать вакцину. Первый коллектив делал инактивированный препарат: вирус полиомиелита обрабатывался формалином, а полученное лекарство вводили при помощи инъекций. Группа Сэйбина делала вакцину с ослабленным вирусом, которую закапывали детям в рот. В организме возбудитель инфекции начинал потихоньку размножаться, но так как он был достаточно слаб, собственный иммунитет человека с ним легко справлялся, и возникал долговременный иммунный ответ. Причем в случае с живой вакциной появлялись дополнительно специфические антитела на слизистой оболочке, то есть такой способ предотвращал еще и возможность репликации вируса там.

В настоящее время используют три вида вакцин: ослабленные, инактивированные и рекомбинантные. Ослабленная — это та, что содержит самый настоящий вирус, который может заражать клетки, делиться, но по некоторым причинам не вызывает сильного патогенеза. Например, делится очень медленно, и собственная иммунная система человека его успевает убить. Либо проникает в клетку неэффективно, и из тысячи вирусных частиц только одна достигает успеха. При таком ослаблении получается, что в организме потихоньку протекает инфекция, иммунная же система активно реагирует, и тяжелого заболевания нет.

Инактивированная вакцина представляет собой препарат живого вируса, который подавляется каким-либо химическим веществом, чаще всего — формалином. Попадая в организм, инфекционный агент вызывает полноценный иммунный ответ, но более короткий, чем в первом случае, когда ослабленный вирус «теребит» организм в течение долгого времени. Поэтому ослабленную вакцину вводят один раз, второй же тип требует повторной вакцинации.

Рекомбинантную вакцину получают биотехнологическим путем, она не содержит частиц вируса вообще: в ней либо отдельные вирусные белки, либо пустые частицы, не содержащие генетического материала. Естественно, что максимально опасные для человека препараты — ослабленные, а наиболее щадящие — рекомбинантные.

Прививать — не прививать?

В США правительство настоятельно рекомендует поставить ребенку прививки от гепатита В, ротавируса, дифтерии, столбняка, гемофильной, пневмококковой и менингококковой инфекций, полиомиелита, гриппа, кори, краснухи, паротита (свинки), ветрянки и гепатита А. В России в соответствии с календа-

рем прививок детей прививают от вирусного гепатита В, туберкулеза, коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, кори, краснухи и паротита. Из этих заболеваний к вирусным относятся гепатит, полиомиелит, корь, краснуха и паротит. Дополнительно можно привить ребенка от пневмококковой, менингококковой и гемофильной инфекций, ветрянки, гепатита А, ротавируса, вируса папилломы человека, гриппа (сезонный препарат) и клещевого энцефалита.

Как известно, в определенных группах современного общества очень распространены «антивакционные» настроения. Специально для борцов с прививками Сергей Кулемзин подчеркнул: из всех прививок в нашей стране ослабленными являются вакцины от туберкулеза, кори, краснухи, паротита — из обязательного списка, все остальные — или инактивированные, или рекомбинантные, то есть не содержат живого вируса. Из дополнительных ослабленные — от ветрянки и ротавируса. Чего же тут бояться?

Особенное внимание исследователь обращает на вакцину от ветрянки. «Еще с советского времени считалось, что ветрянка — это не болезнь, а просто способ покраски детей, — улыбается Сергей. — Но это заболевание вызывает варицелла-зостер, вирус из семейства герпесных, который очень сильно подавляет иммунную систему человека. Поэтому если ребенок переболел ветрянкой, потом он несколько месяцев цепляет всё подряд. И такой способ получить иммунитет к этой болезни, как переболеть самому, приводит лишь к тому, что у человека надолго подорвана собственная иммунная система. Зачем играть в подобные игры, когда проще привиться?»

Почему же нет эффективной вакцины от простуды? Дело в том, что одних только риновирусов (тех самых, из-за которых у нас насморк и першение в горле) существует огромное количество — более 100 серотипов — они все друг от друга отличаются, и сделать от них действенный препарат невозможно.

Откуда вирусы берутся и когда они закончатся?

С начала 1970-х годов описано более 40 новых высокопатогенных вирусов человека, вызывающих очень тяжелые заболевания, многие — с высокой летальностью. Среди них — вирусы MERS (Middle East respiratory syndrome, ближневосточный респираторный синдром), SARS (severe acute respiratory syndrome, тяжелый острый респираторный синдром), свиного и птичьего гриппа, Эбола, Чикунгунья, Зика.

Откуда они берутся? Во-первых, из-за глобализации. Путешествия стали доступны, и если где-то появляется инфекция, ничто не мешает ей очень быстро переместиться в самые разные точки мира. Во-вторых, пищевые продукты из разных стран иногда также становятся переносчиками: еще лет 50 назад люди питались преимущественно тем, что производилось в тех местах, где они жили.

Контакты с животными — тоже серьезный фактор: именно от них к нам чаще всего переходят новые вирусы. Если поискать статьи по вирусной тематике за последний год, обязательно попадутся материалы, в которых говорится о том, как некий вирус, ранее известный только для животных, передался человеку.

Например, недавно в Германии был случай, когда у трех мужчин пожилого возраста обнаружился энцефалит в очень тяжелой форме. Врачи пытались вылечить заболевших, но безуспешно:

в итоге все три пациента скончались. После вскрытия взяли небольшие участки мозга, отсековировали их, то есть установили нуклеотидные последовательности ДНК и РНК, и обнаружили новый вирус. Откуда он взялся, было совершенно непонятно: эти люди друг с другом никогда не общались, жили в разных местах, ели разные продукты. Единственное, что их объединяло — все трое были заводчиками белок (в Германии это достаточно прибыльный бизнес), и, видимо, животные их кусали и передали им новый борновирус, который вызвал тяжелый энцефалит. Группа ученых отправилась домой к заводчикам, у белок взяли образцы для извлечения нуклеиновых кислот, и выяснилось, что зверьки действительно были носителями этого вируса.

Почему такое, как может показаться, не случилось бы раньше? Возможно, об этом просто никто не знал — человек умер по непонятным причинам. Да и плотность населения, как и контакты с животными, была меньше. Сейчас же, с развитием новых аналитических методов, в самых разных образцах из самых разных источников исследователи постоянно находят новые вирусы. Большая их часть неопасна для людей, но некоторые представляют угрозу.

Вирусы есть у всех

«Слышали ли вы о таком названии — *Torque teno* вирус? Нет? А он у вас есть», — утверждает Сергей Кулемзин. Примерно 10–15 лет назад, изучая одного

из больных гепатитом, специалисты обнаружили в его организме *Torque teno* вирус, пытались установить какую-то связь с заболеваниями и выяснили, что он ничего не вызывает. Тогда ученые сделали хорошую тест-систему и стали проверять его наличие в самых разных группах людей. Например, в России тестировали олимпийскую сборную — людей максимально здоровых. И носителями *TTV* оказались 95 % из них. Учитывая погрешность тест-системы, можно сказать, что этот вирус есть у всех. Что любопытно, у новорожденных детей его нет, но уже к году 93 % населения его имеют. При этом до сих пор неизвестно, как он передается и что вызывает. По-видимому, таких вирусов будет обнаруживаться всё больше и больше. Возможно, в прошлом они были патогенны, но сейчас условия изменились, и они для организма вреда уже не несут.

Есть ли вероятность, что в будущем они мутируют и снова станут патогенными? Тут могут повлиять экологические факторы. Существует закономерность: чем вирус менее опасен, тем его больше. Например, Эбола вызывает смерть в 60–80 % случаев, и зафиксировано около 1000 случаев летального исхода. А герпес, вызывающий минимальные неудобства, есть у 80 % населения земного шара: им инфицировано 5 млрд человек. Вероятнее всего, прессинг отбора будет давить на непатогенные вирусы таким образом, чтобы они таковыми и оставались. Хотя, относительно того же вируса *Torque teno*, сейчас появляются подозрения, что он может вызывать некоторые

аутоиммунные заболевания. В каком случае вирус становится опасным или, напротив, переходит в разряд непатогенных, сказать сложно, так как переходы очень нечеткие.

В качестве ремарки о страшных эпидемиях, уничтожающих всё и вся, исследователь напомнил историю про кроликов, которые случайно попали в Австралию, где начали плодиться со страшной силой. Фрэнк Феннер, замечательный ученый-вирусолог, в середине прошлого века придумал, как с грызунами справиться. У кроликов есть такой вирус, миксома, который в лабораторных условиях вызывал гибель у 100% животных. И Феннер предложил выпустить этот возбудитель в среду. Предполагалось, что по всей Австралии животные должны погибнуть. Действительно, началась страшная эпидемия, но в какой-то момент оказалось, что в этой огромной популяции есть небольшая процент суперкроликов, у которых из-за некоего генетического изменения возникла устойчивость к миксоме. Все животные без нее вымерли, а счастливые обладатели мутации вновь заповили Австралию. И помогают от них, и по сей день, только заборы. «Это модель действия страшного пандемического вируса, убивающего всех, которую мы не раз видели в кино, — отмечает ученый. — И на таком эксперименте в масштабах континента можно убедиться: всех вирусам не убить».

Елена Трухина
Фото автора

размерами, — говорит Василий Марусин. — Если в более древних отложениях максимальный размер организмов составляет один-два миллиметра, то здесь происходит сравнительно резкое (на протяжении нескольких миллионов лет) увеличение». По словам палеонтолога, раньше считалось, что это весьма крупные животные, которые потом почему-то внезапно вымерли. Сейчас такое предположение оспаривается: в то время экологические ниши в океане были заняты микробными матами, элементарными эукариотами, хищными грибоподобными организмами, ловившими простейших круглых червей и растворявшими их. Поэтому, как отмечает Василий Марусин, вполне возможно, что в тех условиях колониальные существа просто образовывали столь большие формы.

Наконец происходит знаменитый кембрийский взрыв биоразнообразия. В частности, появляются настоящие герои эволюции — первые раковинные организмы размером около полутора миллиметров в длину. Это был действительно прорыв: твердый «домик» обеспечивал очень хорошую защиту от тогдашних аналогов хищников, ведь зубов у них не имелось и грызть перспективную еду было нечем.

«Почему же мир, в котором доминировали микробные маты и простейшие сообщества, относительно быстро превратился в мир, где есть членистоногие, кольчатые и круглые черви, двусторчатые моллюски, привычные нам медузы? — задает вопрос Василий Марусин. — Одно из объяснений — появление первых животных, которыми как раз были очень и очень маленькие круглые и кольчатые черви, изначально обитавшие под микробным матом. В определенный момент, видимо, из-за конкуренции за еду, они начали зарываться вглубь осадка и искать заخورенные в нем питательные вещества. Предположительно, именно это привело к глобальному перемешиванию грунта. Из-за этого резко сократилось количество и роль вышеозначенных бактериальных колоний, и вымирание эдиокарской биоты могло быть обусловлено именно их пропажей».

В кембрии, по словам Василия Марусина, произошло и еще одно историческое событие: именно этим периодом датируются первые следы перемещения членистоногих по суше, найденные в континентальных отложениях. «Это говорит о том, что конкуренция в привычной среде обитания была очень сильной, — комментирует палеонтолог. — Существовало предположение, что организмы выползали на берег, чтобы класть яйца, как морские черепахи, но последние достаточно развиты для того, чтобы самим существовать на воздухе. В те же времена ни у одного из существ не было ни легких, ни даже дыхательного мешка. Поэтому, скорее всего, это членистоногое создание проползло те самые пятнадцать сантиметров, а потом и померло. Причем, попытка выйти в другую среду связана не с экстравагантным способом размножения, а с тем, что в поисках питательных веществ в условиях жесткой конкуренции организмы были вынуждены в течение долгого времени выползать на сушу и, естественно, погибать на протяжении большого количества поколений. Однако в определенный момент адаптация позволила им вылезти и колонизировать берег. Этот феномен называется правилом Красной королевы, представляющем собой цитату из Льюиса Керролла: «Нужно бежать со всех ног, чтобы только оставаться на месте, а чтобы куда-то попасть, надо бежать как минимум вдвое быстрее!» По этому принципу действует вся эволюция».

Екатерина Пустолякова
Фото автора

ПОПУЛЯРИЗАЦИЯ НАУКИ

ЗЕМЛЯ ДО НАЧАЛА ВРЕМЕН (И ДАЖЕ РАНЬШЕ)



Человек на Земле, как известно, появился настолько поздно, что не застал даже динозавров, которые, если смотреть на всю геологическую историю нашей планеты, существовали буквально вчера. Что уж говорить о, например, кембрийском взрыве видовой разнообразия и тем более — наших самых-самых далеких предках (или родственниках?) цианобактериях. Впрочем, с развитием цивилизации у людей появились различные инструменты для получения информации про те четыре с половиной миллиарда лет, пока нас тут не было и в помине.

Научный сотрудник лаборатории палеонтологии и стратиграфии докембрия Института нефтегазовой геологии и геофизики им. А.А. Трофимука СО РАН кандидат геолого-минералогических наук Василий Валерьевич Марусин начинает свою лекцию (прошедшую в рамках Дней науки) о зарождении и первых этапах жизни на Земле с перечисления гипотез ее возникновения. Их можно разделить

на ненаучные (креационизм), псевдонаучные (теория стационарного состояния) и научные (самозарождение в два этапа и панспермия, то есть привнесение из космоса).

С первым все понятно, вторая тесно к нему примыкает, ведь она гласит, что никакой эволюции не было, а Земля и Вселенная никогда не появлялись, существуя всегда. «Все тренды развития, которые мы способны проследить, обусловлены сменой условий: для одних организмов среда являлась более благоприятной, для других — менее. То есть гипотеза имеет под собой определенную фактологическую базу, но противоречит ряду имеющихся у нас данных», — поясняет палеонтолог. Гипотеза самозарождения говорит о том, что органическая жизнь зародилась из неорганических соединений практически случайно, сперва — по стечению обстоятельств, а затем стабилизировавшись. Однако все опыты, проведенные в лабораторных условиях, не позволили ее синтезировать.

Теория панспермии, на первый взгляд, выглядит весьма антинаучно, но дело в том, что она сильно мифологизирована и воспринимается широкими массами, а также отдельными не совсем адекватными людьми в связке с инопланетянами. «Тем не менее она всего лишь гласит: жизнь была занесена из космоса. Точка, — подчеркивает Василий Марусин. — Однако почему-то в сознании некоторых сразу возникают картинки типа показанной в фильме «Прометей»: прилетел волшебник в голубом вертолете, выпил водички, рассыпался и дал начало жизни. На самом деле она могла быть занесена вместе с метеоритными бомбардировками, в период с 4,4 миллиардов лет до 3,5 млрд таких ударов было очень много. В пользу этой теории говорит наличие специальных экстремофильных бактерий. Они прекрасно себя чувствуют при высоких и низких температурах, большом давлении, существуют в системах охлаждения ядерных реакторов и в условиях глубокого космоса».

Как бы то ни было, но 3,5 миллиардами лет назад датируется первое свидетельство о жизни. Нельзя сказать, что она была даже отдаленно похожа на сегодняшнюю. Цианобактерии или сине-зеленые водоросли стали пионерами заселения нашей планеты, образовывая то, что мы сейчас можем увидеть в каждой второй луже — микробный мат. (Кстати, из таких матов собраны строматолиты — слоистые камни). Доядерные организмы без плотной мембраны и уж тем более скелета, однако, послужили дальнейшему развитию жизни. «Дело в том, что их колонии были фотосинтезирующими, и таким образом уже тогда, пусть и в небольших количествах, начинает появляться свободный кислород, — рассказывает Василий Марусин. — Два с половиной миллиарда лет назад трассируется повсеместное увеличение объемов этого газа. По одной из теорий процесс обусловлен также дегазацией базальтов». Конечно, не последнюю роль сыграли и микробные маты, постепенно колонизировавшие морские бассейны. Собственно, улучшение атмосферы и дало толчок к последующей эволюции.

На протяжении почти двух миллиардов лет вся жизнь была прокариотической, доклеточной. 1,6 млрд лет назад фиксируются первые эукариоты, а уж многоклеточные организмы — лишь на отметке в 1,2 млрд. В это время уже есть аналоги зеленых, бурых и красных водорослей и некие грибоподобные существа (настоящие грибы появляются значительно позже, около 400 миллионов лет назад, и легко обходят человека по времени обитания на планете, так что имейте уважение к соленым рыжикам и маринованным опятам).

Затем (около 635–542 млн лет назад) наступает эдиокарий — период, названный по месту Эдиокар, где была найдена одноименная и весьма загадочная фауна, которую и фауной-то стараются не называть, именуя биотой, ведь ее систематическая принадлежность остается невыясненной. «Она поражает