

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	
Нобелевская премия: как получить главную научную награду	7

ГЛАВА 1

Столетний путь физиологии: от фагоцитоза до аутофагии

УСЛОВНО И БЕЗУСЛОВНО: ЭТО РЕФЛЕКСЫ

Иван Петрович Павлов	20
----------------------------	----

ОТКРЫТИЕ ИММУНИТЕТА

Илья Ильич Мечников	
Пауль Эрлих	29

КТО РАЗДЕЛИЛ КРОВЬ НА ГРУППЫ?

Карл Ландштейнер	35
------------------------	----

С ЧЕГО НАЧИНАЕТСЯ ПИЩЕВАРЕНИЕ

Кристиан де Дюв	
Альбер Клод	
Джордж Паладе	41

ПЛОХОЙ И ХОРОШИЙ ХОЛЕСТЕРИН

Майкл Браун	
Джозеф Голдстайн	46

АУТОФАГИЯ ВНУТРИ НАС, ИЛИ КАК НАКОНЕЦ ПОХУДЕТЬ И ЗАЩИТИТЬСЯ ОТ РАКА

Ёсинори Осуми	54
---------------------	----

ГЛАВА 2

Гены в XX веке:
от открытия до редактирования

СОЗДАНИЕ ХРОМОСОМНОЙ ТЕОРИИ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Томас Морган 60

СЛОВО ИЗ ТРЕХ БУКВ: ДНК — КЛЮЧЕВОЕ ОТКРЫТИЕ XX ВЕКА

Фрэнсис Крик
Джеймс Уотсон
Морис Уилкинс 69

РАСШИФРОВКА ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОДА

Роберт Холли
Хар Корана
Маршалл Ниренберг 75

С ЧЕГО НАЧАЛОСЬ РЕДАКТИРОВАНИЕ ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА

Вернер Арбер
Даниел Натанс
Хамилтон Смит 82

ГЛАВА 3

Микровраги человеческие:
от палочки Коха до ВИЧ

ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ПАЛОЧКА, ИЛИ С ЧЕГО НАЧАЛАСЬ МИКРОБИОЛОГИЯ

Роберт Кох 88

ГАСТРИТ И ЯЗВА — НЕ ОТ СТРЕССА, А ОТ ХЕЛИКОБАКТЕР ПИЛОРИ

Робин Уоррен
Барри Маршалл 94

ОПАСНЫЕ ВИРУСЫ

ВИЧ и ВПЧ

Франсуаза Барре-Синусси
Люк Монтанье
Харальд цур Хаузен 100

ГЛАВА 4

Медицинские методы:
от пересадки органов до ЭКО

ПЕРЕСАДКА ОРГАНОВ И КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ

Алексис Каррель 112

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ: ЧТО СКРЫВАЕТ СЕРДЦЕ

Виллем Эйнтховен 118

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ СЕРДЦА

Вернер Форсман

Андре Курнан

Дикинсон Ричардс..... 122

КАК УСМИРИТЬ ИММУНИТЕТ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ

Джозеф Мюррей

Эдвард Томас..... 128

ЯДЕРНАЯ ФИЗИКА НА МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЕ

Пол Лотербур

Питер Мэнсфилд..... 135

ЭКО: НЕПОРОЧНОЕ ЗАЧАТИЕ И ПОБЕДА НАД БЕСПЛОДИЕМ

Роберт Эдвардс..... 141

ГЛАВА 5

Развитие фармакологии:
от сыворотки крови до «Виагры»

СЫВОРОТКА КРОВИ ПРОТИВ ДИФТЕРИИ

Эмиль фон Беринг..... 148

ИНСУЛИН: ЖИТЬ С ДИАБЕТОМ ДОЛГО И СЧАСТЛИВО

Фредерик Бантинг

Джон Маклеод..... 153

ДИЕТА ПРОТИВ АНЕМИИ

Джордж Уиппл

Джордж Майнот

Уильям Мерфи 161

ПЕРВЫЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ	
Герхард Домагк	168

ПЕНИЦИЛЛИН: СПАСИТЕЛЬНАЯ ПЛЕСЕНЬ	
Александр Флеминг	
Хоуард Флори	
Эрнст Чейн	173

ОКСИД АЗОТА — ЛУЧШИЙ ДРУГ МУЖЧИН	
Роберт Ферчготт	
Луис Игнаро	
Ферид Мурад	177

ГЛАВА 6

Нобелевские открытия XXI века

РНК-ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ — «КОНТРОЛЕР» ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ	
Жак Моно	
Франсуа Жакоб	182

ТЕЛОМЕРА, ПРЕОДОЛЕВШАЯ ПРЕДЕЛ ХЕЙФЛИКА	
Элизабет Блэкберн	
Джек Шостак	
Кэрол Грейдер	189

ИНДУЦИРОВАННЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ: ЧУДЕСНЫЕ МЕТАМОРФОЗЫ	
Джон Гёрдон	
Синъя Яманака	195

СВЕРИМ НАШИ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЧАСЫ	
Майкл Росбаш	
Джеффри Холл	
Майкл Янг	199

Вместо заключения	
Как стать нобелевским лауреатом	204

ПРЕДИСЛОВИЕ

Нобелевская премия: как получить главную научную награду

Базовые знания о медицине нужны любому человеку, который вынужден обращаться к врачам и принимать лекарства, то есть практически каждому из нас. И лучше эти знания получить из источника более надежного, чем интернет, и более увлекательно, чем медицинские справочники. Однако до последнего времени не существовало книги, рассказывающей о том, как в XX и XXI веках совершались важнейшие открытия в области медицины и физиологии и какое влияние эти открытия оказали на жизнь всего человечества.

Самая известная и почетная в мире премия — Нобелевская — ежегодно присуждается за выдающиеся научные исследования, революционные изобретения, крупный вклад в культуру или развитие общества. Однажды одного из авторов этой книги, Ольгу Шестову, награждали за лучший проект года в крупнейшем российском издательстве, где она работала редактором. Во время церемонии директор издательства сравнил ту награду с премией «Оскар». Кандидату медицинских наук Ольге,

которая пришла в книгоиздание после того, как долгое время занималась физиологией, пришлось поправить руководство: для нее престижная награда была сравнима в первую очередь с Нобелевской премией.

Нобелевская премия была учреждена в соответствии с завещанием Альфреда Нобеля на его деньги. Шведский ученый, изобретатель, предприниматель и филантроп Альфред Нобель родился в Стокгольме в 1833 году в семье промышленника Эммануила Нобеля младшим из четырех детей. Фамилия Нобель была очень известна в промышленных кругах XIX века. Несколько крупных фирм, созданных братьями Нобель и их отцом, занимались производством взрывчатых веществ и машиностроением. Им принадлежало также нефтеперерабатывающее предприятие в Баку, и в этом городе до сих пор сохранилось много памятных мест, связанных со знаменитыми промышленниками. Семья Нобель много средств отдавала на благотворительность: учредила стипендии, финансировала научные исследования, а также работу медицинских и культурно-просветительских учреждений.

Альфред Нобель не заканчивал высших учебных заведений, но получил прекрасное домашнее образование. В юности он увлекся химией и техникой, а начиная с 17 лет работал в европейских и американских лабораториях, где изучал химию уже на практике. Нобель был многогранной личностью: знал шесть языков, в том числе и русский, был хорошо знаком с философией, историей и литературой. Ему принадлежат открытия в биологии, химии, оптике, медицине, металлургии — всего более 300 изобретений. Самое известное из них — динамит. Причем Нобель был уверен, что его будут применять

исключительно в мирных целях: при строительных работах и в горнодобывающей промышленности.

Изобретения приносили Нобелю приличный доход. Его компании располагались в двух десятках стран, а различные взрывчатые вещества по его патентам производились на сотне фабрик по всему миру. Нобель вел здоровый образ жизни, отказался от курения и алкоголя, азартные игры его никогда не интересовали. Официально женат он не был и детей не имел, так что за свою жизнь предприниматель накопил внушительное состояние. Он владел особняком в Ницце и домом в Париже, большим количеством акций мастерских, фабрик и лабораторий в Финляндии, России, Германии, Италии, Англии. На его счетах лежали огромные суммы денег.

Умер он в 63 года. Это случилось в 1896 году в итальянском Сан-Ремо. А в 1897-м было опубликовано знаменитое завещание Альфреда Нобеля, согласно которому и появилась премия его имени. В завещании инженер Нобель педантично перечислил представителей всех наук и видов деятельности, подлежащих награждению. Упомянул он и то, каких масштабов должны быть их заслуги перед человечеством. Наконец, он назвал источники финансирования, расписал периодичность присуждения премий, в какой пропорции следует распределять вознаграждение, кто выполняет организационные функции, и отдельно указал, что присуждение наград не должно зависеть от национальности лауреатов.

По завещанию Нобеля основная часть его состояния используется для ежегодных наград за открытия и деятельность, принесшие наибольшую пользу человечеству. Премии присуждаются в следующих областях: физика, химия, физиология или медицина, литература, борьба

за мир. Все это входило в сферу интересов Нобеля. Физика и химия были близки ему как инженеру и изобретателю. Он уделял внимание медицине, потому что был болен. Он любил читать книги, писал стихи и сочинил пьесу. Нобель был убежденным пацифистом, мечтал об изобретении оружия, настолько мощного, чтобы никто на Земле не решился начать войну из-за опасности уничтожения цивилизации. Похоже, именно эта его мечта сбывается.

Среди нобелевских номинаций нет такой базовой науки, как математика, что, конечно, вызывает удивление. Популярный миф о том, что в молодости Альфред потерпел поражение на любовном фронте из-за соперника-математика, ничем не подтвержден. Возможно, Нобель считал, что ни одно из направлений этой науки не может напрямую применяться на практике — как, например, химия или физиология. Прикладная математика — это вспомогательный инструмент для физики и химии, а «чистая» не приносит конкретной пользы человечеству. Но не будем переживать за математиков: без наград они не остаются и получают вместо Нобелевской другие премии, самая престижная из которых — Филдсовская премия по математике.

По инициативе Банка Швеции с 1969 года присуждается премия по экономическим наукам памяти Альфреда Нобеля. Формально она не относится к Нобелевской премии, потому что выплачивается не из средств, завещанных предпринимателем. Однако организационно она все же связана со знаменитой премией, и ее лауреаты именуется «нобелевскими». В 1900 году для финансирования и организации премий был создан Фонд Нобеля — он и разработал основные правила определения

нобелевских лауреатов. Вот они. Премия мира может присуждаться как отдельным лицам, так и организациям, а в остальных номинациях лауреатами могут быть только конкретные люди. За открытия в каждой области выдается только одна награда, но могут поощряться одна или две работы, при этом общее число награжденных должно быть не больше трех. То есть один лауреат может получить от одной трети до целой премии.

В 1974 году было введено правило, по которому Нобелевскую премию нельзя присуждать посмертно. Исключение сделали лишь раз, когда лауреат скончался за несколько часов до церемонии, а Фонд Нобеля не был извещен о происшествии своевременно. Допускались и некоторые другие отступления от «нобелевских» правил. Например, Александр Флеминг открыл пенициллин в 1928 году, а премия ему и его соавторам была присуждена только в 1945 году, после того полученный ими антибиотик спас во время войны десятки тысяч жизней. В наши дни премия все чаще присуждается с задержкой на несколько десятилетий — после того, как жизнь доказывает, а научное сообщество подтверждает практическую значимость открытия.

Организации, которые присуждают награды: Шведская королевская академия наук (премии по физике, химии и экономике), Королевский Каролинский медико-хирургический институт (премия по физиологии или медицине) и Норвежский Нобелевский комитет, назначаемый парламентом Норвегии (премия мира).

При академиях и институте работают нобелевские комитеты, которые играют решающую роль в отборе кандидатов в лауреаты. Каждый комитет состоит из пяти человек, это специалисты из различных областей.

Нобелевские комитеты предоставляют право отдельным лицам, среди которых много лауреатов прошлых лет, выдвигать претендентов. Комитеты ежегодно определяют этих «судей».

В каждой номинации может выдвигаться до 300 кандидатов. После тщательной подготовительной работы, в которой участвуют тысячи специалистов, нобелевские комитеты передают свои рекомендации в организации, которые присуждают награды на ассамблеях. Исключение — лауреаты премии мира, которых определяет сам Норвежский Нобелевский комитет. Часто кандидаты получают премию после нескольких выдвижений.

Нобелевская премия состоит из золотой медали, диплома и значительного денежного вознаграждения. На лицевой стороне медали изображен портрет Нобеля, на обратной — композиция, символизирующая ту или иную номинацию, здесь же выгравировано имя лауреата. На медали нобелевскому лауреату в области физиологии или медицины изображена женщина с раскрытой книгой на коленях, которая придерживает больную девочку и собирает для нее льющуюся из камня воду.

Первое вручение Нобелевской премии состоялось в 1901 году. С 1901 по 2019 год во всех номинациях было вручено 597 премий. Всего в мире 943 нобелевских лауреатов, в том числе 24 организации. В области физиологии или медицины этой чести удостоились 219 ученых, общее число наград — 110. Самый пожилой нобелевский лауреат — Артур Эшкин: в 2018 году он получил премию за открытие в физике в возрасте 96 лет. Самый молодой в мире лауреат Малала Юсуфзай: на момент награждения премией мира в 2014 году ей было всего 17 лет.



Рис. 1. Нобелевская медаль по физиологии или медицине

То, какой стране «принадлежит» награда, определяется официальными документами учредителей премии. Например, российскими нобелевскими лауреатами считают граждан, имевших на момент вручения премии подданство Российской империи, гражданство СССР или Российской Федерации. Так что россияне могут гордиться 16 нобелевскими наградами, которые получил 21 лауреат. В их числе двое ученых с мировым именем в области физиологии и медицины — Иван Петрович Павлов (1904 год) и Илья Ильич Мечников (1908 год).

Существует немало наук, «обделенных» Нобелевской премией: например, география, геофизика, океанология. Возникают новые отрасли науки, которые тоже заслуживают признания и поощрения. Бурное развитие науки привело к тому, что число открытий и достижений «нобелевского уровня» существенно выросло. Поэтому Нобелевская премия приобретает еще большее значение, ведь она формирует научные эталоны, задает

ориентиры как прагматического, так и морально-этического характера.

По физиологии или медицине, а именно так звучит точный перевод нобелевской номинации, о которой идет речь в этой книге, вручено на момент ее написания 210 премий 219 лауреатам. Из них мы отобрали 30 — те, которые широко используются, значение которых известно каждому, а суть понятна человеку без специального образования — просто небезразличному к медицине и собственному здоровью. Логику открытий легче проследить, если рассказывать о работах нобелевских лауреатов не в строго хронологическом порядке, а объединив их по темам. Так мы и сделали, распределив открытия по разным главам, посвященным физиологии, генетике, патогенам, медицинским методам, фармакологии... А вот уже внутри глав мы соблюдали хронологию. Поэтому чтение нашей книги можно начать с любой главы — с той темы, которая вам кажется самой интересной.

Ученые, получившие мировое признание, по-разному пришли к своим открытиям. Например, путь Роберта Коха, основоположника немецкой школы бактериологии, начался с того, что жена подарила ему на 28-летие хороший микроскоп. После этого Роберт оставил не очень удачную карьеру врача и разработал три революционных метода исследования микробов. Эти методы принесли ему славу. Микрофотографии, которые Кох делал во время работы, не только произвели неизгладимое впечатление на его современников, они позволили ученому описать возбудителей сибирской язвы, туберкулеза и холеры.

Фундаментальное открытие XX века произошло, по признанию его автора Александра Флеминга, благодаря

удаче, случайному наблюдению и некоторой неопрятности. Уезжая на месяц в отпуск, британский бактериолог Флеминг забыл убрать в холодильник несколько чашек Петри с посевами стафилококка. Вернувшись, ученый хотел вымыть лабораторную посуду, но залюбовался ее содержимым: многослойная роскошная пленка из миллиардов бактериальных клеток стафилококка, заполнившая всю чашку Петри, в одном месте отсутствовала — как будто ей что-то мешало расти там. Мертвая зона возникла вокруг грибка *Penicillium*, то есть обычной хлебной плесени: питавшийся агар-агаром грибок выработал некое вещество, убившее стафилококк. Флеминг назвал это вещество пенициллином — так началась эра антибиотиков, спасших миллионы жизней. Они продолжают с успехом делать это, если не применять их бездумно.

Впрочем, открытие, совершенное Флемингом в 1928 году, сразу не оценили. Оно было забыто до начала Второй мировой войны. Тогда срочно потребовались эффективные антибактериальные средства, в противном случае десятки тысяч солдат могли погибнуть от боевых ран, осложнений от пневмонии, инфекций брюшной полости, мочевых путей и кожи. Поэтому в 1940 году команда, собравшаяся на факультете патологии Оксфордского университета под руководством Хоурда Флори и Эрнста Чейна, начала искать способы выделения и концентрации для производства пенициллина в больших количествах. Вскоре были найден штамм, который производил пенициллин в достаточных количествах. Медицина получила мощное лекарство, а Флеминг, Флори и Чейн Нобелевскую премию.

Примеров совместного научного сотворчества в истории Нобелевской премии по физиологии или медицине с каждым десятилетием становится все больше. Все чаще премию получает не исследователь-одиночка, а команда единомышленников. Правда, по завещанию Нобеля их количество ограничено тремя.

Иногда для того, чтобы произошло новое открытие, объединялись не люди, а методы. Например, биологи начали пристально изучать клетку еще в середине XIX века. Но до середины XX века, пока самым точным инструментом в их работе был обычный световой микроскоп, они при всем желании не могли изучить ее морфологию и химический состав. Перелом наступил в середине 1940-х годов с появлением двух новых технологий. Во-первых, был изобретен электронный микроскоп, его возможности значительно превосходили то, что мог дать световой микроскоп. Это позволило изучить клеточные структуры. Во-вторых, была разработана методика химического анализа тех веществ, которые можно было увидеть под электронным микроскопом. Это происходило так. Гомогенизированные ткани или клетки разделяли в центрифуге на компоненты, сходные по размеру и весу. Центрифугирование ускоряло осаждение клеточных органелл с разным весом: на дне пробирки оказывались ядра, над ними все остальные органеллы, каждая — в своей фракции, которую можно было выделить и изучить. Эта процедура, названная дифференциальным центрифугированием, дополнила структурные исследования с помощью электронного микроскопа. В результате Кристиан де Дюв подробно изучил клетку и составил ее схему, которую до сих пор можно увидеть во всех учебниках по биологии.

Когда знакомишься с историями нобелевских лауреатов, поражает то, с какой самоотверженностью врачи

и физиологи готовы были поручиться за верность своих идей собственным здоровьем и даже жизнью. Следуя примеру Вернера Форсмана, который в начале XX века бесстрашно ввел катетер в собственное сердце, чтобы доказать безопасность подобных операций, уже в наше время молодой ученый Барри Маршалл стал добровольцем для собственных исследований. Чтобы опровергнуть широко распространенный миф о том, что гастрит возникает от стресса и неправильного питания, Барри выпил содержимое чашки Петри с культурой бактерии Хеликобактер пилори (*Helicobacter pylori*). После этого у него развился гастрит, а бактерия была обнаружена в слизистой его желудка. Барри не остановился на полпути и дважды подверг себя малоприятной процедуре эндоскопии. Но и на этом он не закончил эксперимент на самом себе. Маршалл прошел двухнедельный курс терапии и вылез, доказав тем самым, что антибиотики эффективны в лечении многих, если не большинства, случаев гастрита, язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Просмотрев список нобелевских лауреатов, можно сделать однозначный вывод: чтобы стать одним из них, надо нести в своем геноме половые хромосомы XY, то есть быть мужчиной. Вы можете проповедовать идею гендерного равенства, но хладнокровная статистика легко опрокинет ваши доводы, потому что мужчин, среди получивших Нобелевскую премию, — абсолютное большинство. Это связано с особенностями отбора лауреатов и вручения премии. Нобелевский комитет отмечает работы, совершенные некоторое время назад: ведь сначала должен завершиться период проверки и подтверждения открытий. А ведь еще 30 и даже 20 лет назад в научной среде подавляющего числа стран было намного меньше женщин,

чем сейчас, а предубеждений против них, наоборот, было не в пример больше.

За год до присуждения премии Нобелевский комитет рассылает тысячам экспертов со всего мира запросы на номинирование в каждой области. На основании их ответов отбирают около 300 возможных лауреатов. Таким образом, Нобелевский комитет ограничен в своем выборе мнением экспертов, а те в основном рекомендуют к награде открытия, совершенные мужчинами. Длительным периодом проверки и подтверждения открытий можно объяснить и то, почему номинируют в основном ученых весьма солидного возраста.

Однако гендерные предрассудки в скором времени, скорее всего, уйдут в прошлое, и среди портретов нобелевских лауреатов появится больше симпатичных женских лиц. В этом отношении область физиологии и медицины всегда была чуть впереди других номинаций: мы можем гордиться двенадцатью женщинами-лауреатами.

После прочтения этой книги вам откроется стройная и логичная картина преемственности научной мысли, где в результате нелепых случайностей могут пропасть гениальные прозрения. Вы сможете сделать собственные маленькие открытия: например, поймете, как появилась кардиография и что видит врач, рассматривая вашу ЭКГ. Мы расскажем, почему не надо лечиться, если обнаружен вирус папилломы человека, и вообще попробуем объяснить, что представляют собой практически все медицинские обследования и распространенные тактики лечения. А вы, узнав о фундаментальных научных открытиях, наверняка овладеете основами знаний о физиологии человека и медицине. Надеемся, что вы извлечете из этой книги пользу.

ГЛАВА 1

Столетний путь
физиологии:
от фагоцитоза
до аутофагии



ALFR.
NOBEL



УСЛОВНО И БЕЗУСЛОВНО: ЭТО РЕФЛЕКСЫ

Иван Петрович Павлов

Первым российским ученым, который получил Нобелевскую премию за открытие в области физиологии и медицины, был Иван Петрович Павлов. Надо сказать, что таких людей, как он, рождается очень мало. Павлов был настоящим ученым и гуманистом — активным, ищущим, честным. Что мы знаем о нем? По открытому самим Павловым принципу условного рефлекса наш мозг рефлекторно реагирует на это имя подсказкой: собака Павлова.

Уже во время проведения самых ранних физиологических исследований Ивана Петровича волновали две принципиальные вещи: чистота эксперимента (что позволяло ему получать обоснованные и воспроизводимые данные) и гуманное отношение к животным. В своей нобелевской лекции на получении премии в 1904 году, он так описывал свою работу с собаками: «...мы должны были точно придерживаться всех предписаний, которые

хирурги устанавливают в отношении своих пациентов. Здесь также должны были применяться подходящий наркоз, тщательная чистота при операции, чистые помещения после операции и заботливый уход за раной... Только при этих условиях наши результаты могли считаться абсолютно доказательными и могли разъяснить нормальный ход явлений. Это нам удалось благодаря правильной оценке вызванных в организме изменений и целесообразно принятым мерам; наши здоровые и весело выглядевшие животные выполняли свою лабораторную службу с истинной радостью, постоянно стремились из своих клеток в лабораторию, вскакивали сами на стол, на котором ставились все опыты и наблюдения над ними. Прошу мне поверить, что я ничуть не преувеличиваю. Благодаря нашей хирургической методике в физиологии мы сейчас можем в любое время продемонстрировать относящиеся к пищеварению методики без пролития хотя бы единой капли крови и без единого крика подопытного животного».

Несмотря на то что имя Ивана Петровича Павлова широко известно, а собаке Павлова поставлен памятник и даже есть одноименное сообщество в фейсбуке, в школе изучают только небольшую часть работ этого ученого — и, собственно, не совсем ту, за которую ему была вручена Нобелевская премия. Мы не зря начали эту главу с большой цитаты академика Павлова. Человеку, далекому от науки, эксперименты над животными могут показаться жестокими. Поэтому о них не напишут ничего хорошего журналисты и умолчат школьные учебники. Один из авторов этой книги несколько лет работал с экспериментальными моделями — мышами и крысами, помогая врачам найти способ оптимального лечения лимфобластных

лейкозов у детей и взрослых. Эксперименты не обходились без забоя животных и последующего изучения их внутренних органов. Только осознание того, что все это делается ради продления жизни больных с тяжелыми заболеваниями крови, позволяло работать без постоянного тяжелого раскаяния. Возможно, академик Павлов испытывал похожие чувства, естественные для любого нормального человека, поэтому он уделял особое внимание гуманному обращению с животными.

В ходе экспериментов по изучению пищеварения он открыл особенности высшей нервной деятельности, известные как условные рефлексы. В 20–30-х годах прошлого века он был неоднократно повторно номинирован на Нобелевскую премию, но вручена она была только один раз «за исследование функций главных пищеварительных желез». Экспериментальной моделью для ученого служили собаки с разобщенными отделами пищеварительной системы. Их Павлов оперировал сам и в процессе виртуозно овладел оперативной техникой.

Классический павловский эксперимент был проведен на собаке, пищевод которой был разобщен, а оба его конца вшиты в кожу шеи. Пища не могла естественным путем продвигаться по пищеварительному тракту и выпадала наружу. Одновременно из желудка через металлическую трубку вытекал выделявшийся желудочный сок. То есть при кормлении пища не попадала в желудок собаки, но тем не менее желудочный сок вырабатывался. Эксперимент ясно доказал, что процесс пищеварения регулируется центральной нервной системой.

Позже Иван Петрович усовершенствовал этот эксперимент: сформировал в желудке собаки особый карман, названный позднее «павловским желудочком», чтобы

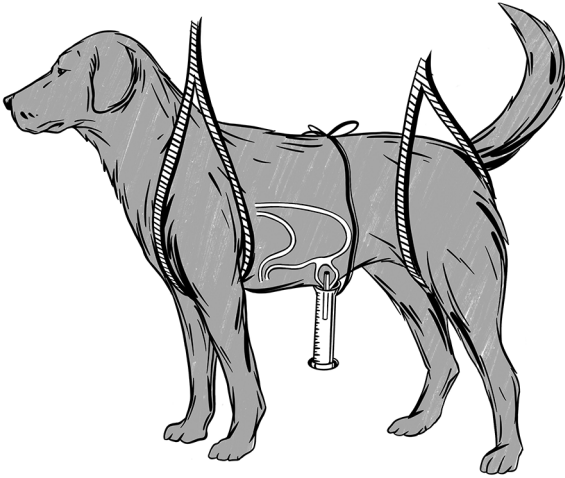


Рис. 2. Схема опыта сбора желудочного сока у собак с павловским желудочком

изучать состав выделяющегося секрета при кормлении разной пищей. Выведя наружу слюнные железы, он изучал состав и консистенцию слюны при попадании в пищеварительный канал различных веществ: съедобных и несъедобных, сухих и жидких. Он заметил, что слюнные железы при этом работали по-разному. Они производили больше или меньше слюны, вязкой или жидкой, и ее состав также был каждый раз особым. Так же ведут себя и железы, вырабатывающие желудочный сок. Например, когда мы едим хлеб, наш желудочный сок богат ферментами и наименее кислый. В ответ на молоко вырабатывается сок с наименьшей концентрацией ферментов, а на мясо — наиболее кислый желудочный сок. Причем в первом случае концентрация ферментов будет в два-четыре раза больше, чем во втором и третьем.

Фистула, вживленная в желудок собаки и в просвет слюнной железы, позволяла измерить количество и состав желудочного сока и слюны, выделяемых в ответ на разные виды пищи. Прооперированная собака, чучело которой хранится в музее-усадьбе ученого, прожила несколько лет и умерла от старости.

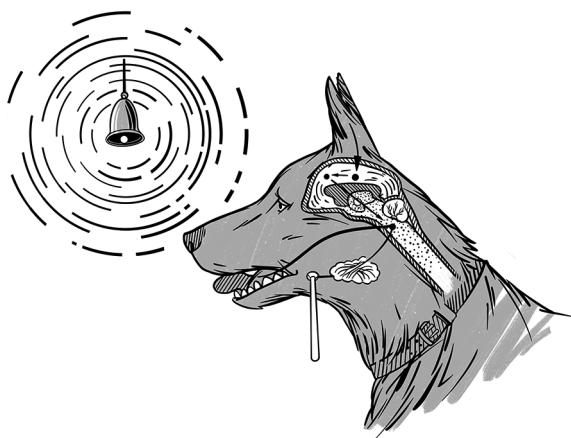


Рис. 3. Подопытная собака с фистулой из желудка и слюнных желез

Основываясь на наблюдениях за экспериментальными моделями с выведенными наружу слюнными железами, Иван Петрович Павлов продолжил исследования, которые в результате привели его к открытию условных рефлексов. Оказалось, что условный рефлекс с выделением слюны можно сформировать на многие раздражители: не только на загорающуюся лампочку или определенный звук, но и на любой запах и даже на появление служителя, который приносит еду. Все это возбуждает слюнную железу, как и вид и запах пищи. Основное

условие — совпадение по времени. Один рефлекс — врожденный, видовой, постоянный, стереотипный — Павлов назвал безусловным, а рефлекс, формируемый на его основе, — условным, так как он зависит от многих условий. С введением понятий о безусловном и условном рефлексах физиология приобрела новую огромную область исследований, а Павлов стал лауреатом Нобелевской премии «за работу по физиологии пищеварения».

«Собака Павлова» стала экспериментальной моделью, работа с ней продолжилась и после присуждения Нобелевской премии. Если раньше Павлов ставил задачу сформировать условный рефлекс на нейтральный раздражитель и дать его точное описание, то теперь он исследовал процессы торможения и возбуждения нервной системы. Изучил он и роль этих процессов в анализе окружающей среды, и значение сигналов, поступающих от внутренних органов. Павлов описал возможности центральной нервной системы находить баланс между внешними сигналами и потребностями организма, а также доказал, что нарушение этого равновесия приводит к психическим заболеваниям. Для этого он экспериментально формировал неврозы у подопытных животных и находил способы их терапии. Благодаря этим исследованиям Иван Петрович Павлов объяснил механизм ряда психических заболеваний и их лечения.

Эксперименты Павлова привели к множеству важных открытий, имевших клиническое значение. Среди них были и те, что получили впоследствии Нобелевскую премию. Об одном из таких открытий вы можете прочитать на с. 161. На стыке XIX и XX веков ученые считали, что желчные пигменты образуются исключительно из гемоглобина эритроцитов и что этот процесс происходит

только в печени. Будущий нобелевский лауреат Джордж Уиппл усомнился в том, что печень — единственный орган, синтезирующий желчь. В 1911 году в лаборатории профессора фармакологии Ганса Мейера в Вене он овладел техникой наложения фистулы Экка. Это позволяло направлять кровь от кишечника в обход печени. Сочетая метод Экка с лигированием (перевязкой) печеночных артерий, Уиппл вместе со своими талантливыми помощниками-медиками смог выключить печень из системы кровообращения. А затем они наблюдали, как введенный в кровеносное русло гемоглобин в течение одного-двух часов превращался в желчные пигменты. Это превращение происходило даже при прекращении кровотока в селезенке и кишечнике — за счет распада гемоглобина в кровеносном русле. Таким образом было доказано, что в экспериментальных условиях возможно образование желчных пигментов без участия печени. Однако в жизни печень играет главную роль в их выработке.

В конце 2017 года в Рунете широко обсуждался ролик, в котором вице-премьер Rogozin «топил» таксу, чтобы продемонстрировать президенту Сербии новое открытие Роскосмоса — насыщенную кислородом жидкость, в которой можно дышать. На самом деле с животным обошлись достаточно гуманно, но и последователем Павлова по отношению к подопытным собакам вице-преьера назвать нельзя. Ведь одно дело — манипуляции с живым (и страшно напуганным) существом «на камеру», а другое — научные эксперименты, которые приносят огромную пользу в деле лечения людей. И в конце концов, стоило бы пощадить чувства граждан, далеких от лабораторных реалий и физиологических экспериментов.

Прошло больше ста лет с момента присуждения Нобелевской премии нашему соотечественнику Ивану Петровичу Павлову, но открытие его оказалось настолько фундаментальным, что и в XXI веке продолжают ставить эксперименты, похожие на павловские, и получают результаты, актуальные для многих из нас. Например, одно из исследований показало, как наш мозг мешает нам похудеть и почему некоторым счастливицам это удастся без труда. Все дело — в тех самых условных рефлексах на пищу, сходных у собаки, человека и крысы.

В 2006 году в Институте молекулярной и поведенческой неврологии Университета штата Мичиган физиолог Шелли Флагел представила красноречивые результаты эксперимента на крысах. Животных посадили в ящики. Внутри стояла кормушка, а в отверстие в стенке был вставлен стержень.

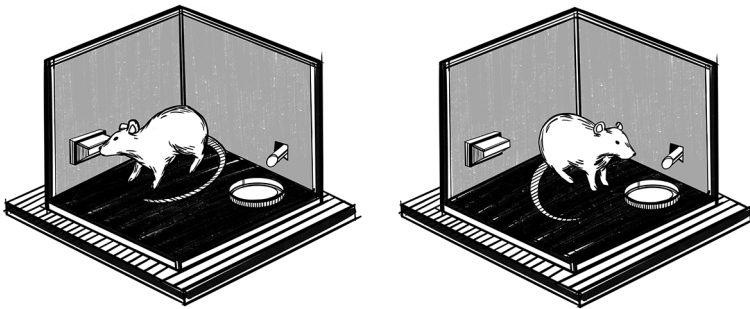


Рис. 4. Эксперимент по формированию условного рефлекса у крыс

Время от времени стержень резко входил внутрь ящика, оставался в таком положении восемь секунд, а затем выдвигался обратно. Сразу после этого в миску насыпался

корм. У крыс быстро сформировался условный рефлекс, связавший движение стержня и кормежку. Когда стержень появлялся в ящике, одни крысы немедленно бежали к миске в ожидании еды, и это было ожидаемо. А вот другие животные вели себя непредсказуемо: они бежали не к кормушке, а к стержню, терлись об него, нюхали и всячески выражали ему свое расположение. Мозг крыс выбрасывал в кровь дофамин в ответ на появление стержня, в результате их жизнь концентрировалась вокруг холодного бездушного предмета, который не мог ни напоить, ни накормить их. Они стали зависимы от определенного сигнала, который ассоциировался с едой.

Для нас, людей, это означает, что еда часто перестает для нас быть средством получения энергии, потому что мозг больше реагирует не на саму еду, а на знаки, связанные с ней: желтую эмблему «М», логотип Baskin-Robbins или вывеску Starbucks. Рекламщики используют физиологические особенности нашего мозга, чтобы продать нам больше, заставить заглянуть в кафешку быстрого обслуживания, когда мы не голодны. Но даже когда мы дома бредем на кухню и открываем холодильник, то часто делаем это не потому, что хотим есть, а потому, что нам скучно, одиноко, страшно, грустно. Мы делаем это, когда злимся, чувствуем неуверенность или отчаяние или, наоборот, полны радости и счастья. «Заедание эмоций» сегодня настолько распространено, что в мире зафиксирована эпидемия ожирения. Чтобы ослабить давление на наши дофаминовые рецепторы, заново формируя условные рефлексы, приходится опять учиться распознавать сигналы голода и, таким образом, не набирать лишний вес.



ОТКРЫТИЕ ИММУНИТЕТА

Илья Ильич Мечников
Пауль Эрлих

Свой путь в науке Илья Ильич Мечников — один из двух русских ученых, получивших Нобелевскую премию по физиологии и медицине, — начинал с изучения низших животных, которые представляли интерес лишь для зоологов. Однако, наблюдая за червями и моллюсками, Мечников подметил, что вне зависимости от того, обладают ли эти животные сформировавшейся пищеварительной полостью или нет, их клетки способны поглощать и переваривать пищевые частицы. Уже начиная с середины 60-х годов XIX века в его публикациях прослеживается главная тема: внутриклеточное пищеварение. Так кем был Илья Мечников — зоологом, микробиологом, патологом, демографом, геронтологом, философом, врачом, эпидемиологом или психоаналитиком? Спойлер: все ответы верны.

А начиналось все с простого эксперимента. Изучая прозрачное тело личинки морской звезды, молодой Илья

Ильич погрузил в нее шипы розы. На следующий день он увидел, что блуждающие клетки личинки окружили эти «занозы» и пытаются поглотить их. Увиденное захватило Мечникова. Проанализировав результаты эксперимента, он сделал общебиологический вывод, легший в основу клеточной теории иммунитета. Последующие 25 лет своей научной работы Илья Ильич посвятил разработке проблемы фагоцитоза и его роли в борьбе с инфекцией. Не исключено, что толчком к поиску механизмов защиты от инфекционных заболеваний для Ильи Мечникова стало трагическое событие. Его горячо любимая жена умерла от чахотки — так раньше называли туберкулез. Илья Ильич тяжело переносил утрату, но его научное вдохновение не дало ему окончательно впасть в депрессию. Он задался вопросом: почему бы клеткам, «умеющим» переваривать питательные вещества, не использовать эту способность в борьбе с чужеродными для организма агентами, в первую очередь — с микробами?

Впервые применив сравнительно-эволюционный подход сначала в биологии, а затем в патологии, Мечников сделал шаг к открытию и оценке фагоцитоза. Фагоцитарная теория была изложена им в статье «*Untersuchungen über die intrazelluläre Verdauung bei wirbellosen Tieren*» (Исследования внутриклеточного пищеварения у беспозвоночных // Труды зоологического института в Вене, 1883 год). Собственно, слово «фагоцитоз» Илья Ильич стал употреблять в более поздних публикациях. Однако тщательные исследования показали, что впервые оно прозвучало все-таки по-русски — в докладе, сделанном им в Одессе на съезде русских естествоиспытателей и врачей еще в 1882 году.

Как инфекционный агент попадает в организм? Это нелегко: он должен пройти несколько линий защиты.

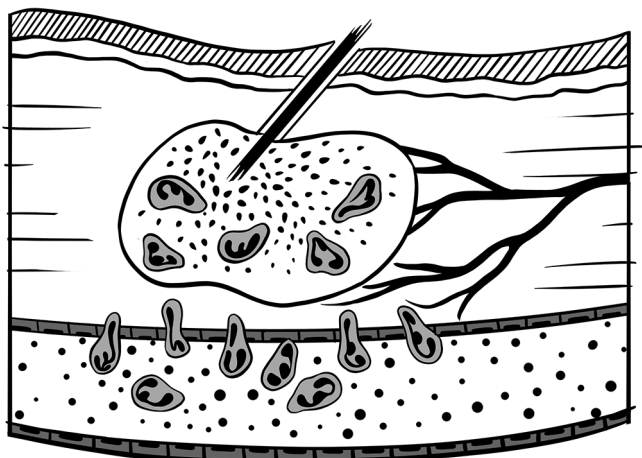


Рис. 5. Личинка морской звезды с занозой

Сначала — кожу и слизистые, обладающие бактерицидным действием: если они не повреждены, большинство микробов не способно проникнуть внутрь. Если это все же случилось, то уже за пределами кожи и слизистой микроб может стать добычей фагоцита. Эта клетка окружает чужеродный агент, захватывает его и тянет в свою цитоплазму. Доставив агент к своей пищеварительной станции, клетка обезвреживает и переваривает жертву.

До этого в ученых кругах была популярна гуморальная теория: считалось, что обеззараживающими свойствами обладают только некоторые особые вещества, циркулирующие во внутренней среде организма. Илья Ильич не противопоставлял гуморальный иммунитет и способность клеток к фагоцитозу. Современные научные открытия подтвердили, что клетки, способные к фагоцитозу, обладают иммунологической памятью: при

повторном попадании в организм того же самого возбудителя они узнают его и быстрее вступают в борьбу с ним. Затем организм вырабатывает антитела — своего рода противоядие к микробам и их токсинам, — это следующая линия защиты. Одновременно некоторые виды антител воздействуют на инфекционный агент, делая его более «доступным» для фагоцитов.

Пауль Эрлих, второй нобелевский лауреат, получивший премию одновременно с Ильей Ильичом Мечниковым, искал оружие иммунной системы в крови. Он сформулировал теорию, объяснявшую, как антитела ищут бактерии и нейтрализуют их токсичное действие. Вдохновение Эрлих черпал из популярной химической гипотезы о том, что фермент и вещество, на которое он действует, подходят друг другу, как замок и ключ. Эрлих представлял себе клетку, окруженную выступающими боковыми цепями, через которые она получает питательные вещества и другие нужные ей материалы. Суть теории Пауля Эрлиха заключается в том, что благодаря дополнительным боковым цепям, клетки могут противостоять любой бактериальной атаке. Отрываясь от исходной клетки и циркулируя в кровяном русле, боковые цепи антител специфическим образом связываются с ядами, которые выделяют бактерии, и деактивируют их. Таким образом организм защищается от болезнетворного действия бактерий.

Пути, которыми два лауреата Нобелевской премии 1908 года по физиологии или медицине шли к ответу на вопрос о природе иммунитета, были разными. Однако вместе Илья Мечников и Пауль Эрлих показали, что «система обороны» нашего организма обладает более чем одним инструментом защиты. Таким образом,

клеточный и гуморальный механизмы иммунитета дополнили друг друга. Именно это открытие и было отмечено Нобелевской премией в качестве «признания работ по иммунитету»*.

Имя Мечникова часто связывают с другой темой, которая его увлекала, а именно с влиянием обитателей кишечника на здоровье, мышление и старение человека. С подачи Мечникова их стали называть микрофлорой кишечника. После более пристального изучения микрофлоры оказалось, что растений (флоры) там нет, а есть бактерии, вирусы и грибки, поэтому их в совокупности стали называть микробиомом, или микробиотой. Илья Ильич считал, что старение организма связано с деятельностью микрофлоры: самоотравлением микробными и другими ядами, образующимися в пищеварительном тракте. Для борьбы с ними Мечников исследовал так называемую болгарскую молочнокислую палочку (*Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*). Полученный под ее действием кисломолочный продукт широко известен под названием «мечниковская простокваша» и применяется до сих пор. Удивительно, что через 110 лет после опубликования программной статьи Мечникова на эту тему его предположения обрели широкую популярность. Не исключено, что скоро микробиоту будут считать нашим вторым мозгом, определяющим, например, поведение и мотивацию человека — то, что раньше относилось исключительно к высшей нервной деятельности.

* Нобелевская премия была вручена с формулировкой «in recognition of their work on immunity», то есть «в знак признания их работ по иммунитету».